

## سلیاک در منطقه گنبدکاووس

دکتر مسعود خوش‌نیا<sup>۱</sup>، دکتر اکرم پورشمس<sup>۲</sup>، اشرف محمدخانی<sup>۳</sup>، دکتر سیدمحمد توانگر<sup>۴</sup>، دکتر بیژن شهبازخانی<sup>۵</sup>، دکتر رضا ملک‌زاده<sup>۶</sup>

<sup>۱</sup> دستیار تخصصی داخلی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۳</sup> دانشجوی Ph.D، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۴</sup> استادیار، بخش پاتولوژی بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۵</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۶</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

#### زمینه و هدف

گنبدکاووس و منطقه ترکمن صحرا از بیشترین میزان شیوع سرطان سلول سنگفرشی مری در جهان برخوردار است. سلیاک، به عنوان عامل خطر ساز سرطان مری شناخته شده است. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی نسبی سلیاک در منطقه گنبدکاووس می‌باشد تا ارتباط احتمالی آن در شیوع بالای سرطان سلول سنگفرشی مری را بیابیم.

#### روش بررسی

۱۴۰۰ نفر از ساکنین بالغ گنبدکاووس و روستاهای اطراف آن به صورت تصادفی انتخاب و به مطالعه دعوت شدند. نمونه خون شرکت‌کنندگان از نظر Iga anti t-TG\* سنجیده شد. موارد مثبت تحت آندوسکوپی و بیوپسی دوازدهه قرار گرفتند و نمونه‌ها بر اساس تقسیم‌بندی مارش (Marsh) بررسی شدند.

#### یافته‌ها

۱۲۰۹ نفر (۶۹۹ زن) در مطالعه شرکت کردند که متوسط سن آنها  $50 \pm 11/7$  سال بود. ۱۲ نفر (۹ نفر زن) آزمون سرولوژیک مثبت داشتند. ۸ نفر تحت بیوپسی دوازدهه قرار گرفتند. در ۴ نفر بیوپسی میسر نشد، ۴ نفر مارش III، ۲ نفر مارش II، ۲ نفر مارش I داشتند. ۱۰ نفر از ۱۲ نفر علامت دار بودند که شایعترین علائم گوارشی آنها، نفخ و اسهال به ترتیب در ۵ و ۴ نفر دیده شد. ۷ نفر از علائم خارج گوارشی شاکی بودند که در ۳ نفر ضایعه پوستی مشخص دیده شد. فقط برای یک نفر تشخیص بیماری سلیاک داده شده بود.

#### نتیجه‌گیری

فراوانی آنتروپاتی حساس به گلوتن در منطقه با شیوع بالای سرطان مری، با آمار یک درصدی مناطق شیوع پایین ایران برای سرطان مری برابر است، لذا سلیاک عاملی برای شیوع بالای سرطان مری نمی‌باشد.

**کلید واژه:** بیماری سلیاک، آنتروپاتی حساس به گلوتن، سرطان سلول سنگفرشی مری، شیوع، ایران

گوارش / دوره ۱۰، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۴، ۱۳۱-۱۳۳

#### زمینه و هدف

سلیاک یک آنتروپاتی می‌باشد که تمام قسمت‌های دستگاه گوارش به‌ویژه قسمت ابتدایی روده باریک را درگیر می‌کند و در نتیجه تماس روده با گلوتن در زمینه ژنتیکی خاص (به‌ویژه DQ2, DQ8, HLA\*\* (۱)) باعث ایجاد پاسخ ایمنی می‌گردد (۲) و طیف وسیعی از علائم بالینی گوارشی و خارج گوارشی را پدید می‌آورد (۳) و منجر به تغییرات بافتی روده باریک شامل افزایش لنفوسیت‌های اینترآپتیلیال (مارش I)، هیپرپلازی کریپت‌ها (مارش II)، آتروفی پارسیل (مارش III<sub>a</sub>)، آتروفی ساب توتال (مارش III<sub>b</sub>) و توتال آتروفی (مارش III<sub>c</sub>) مخاط روده باریک می‌شود. (۴)، بیماری سلیاک عوارض متعدد بدخیم (۵) و غیر بدخیم (۶)

را به دنبال دارد. نقش گلوتن گندم و بعضی غلات دیگر در القای پاسخ ایمنی شناخته شده است. (۷)، همچنین نقش رژیم غذایی فاقد گلوتن در بهبود پاتولوژیک و بالینی بیماری ثابت شده است. (۸)، در طی ۲ دهه گذشته با پیشرفت تشخیص سرولوژیک بیماری اطلاعات ما درباره آن رو به افزایش است. تا همین اواخر بیماری را محدود به نژاد سفید اروپای شمالی می‌دانستند، اما امروزه مشخص است که بیماری در جوامع غرب و شرق، از اروپا و آمریکا تا آفریقای شمالی و جنوب آسیا و خاورمیانه، گسترده می‌باشد. (۹ و ۱۰)، در حقیقت ما در دهکده جهانی سلیاک قرار داریم (۱۱) و امروزه باید گفت که سلیاک، آنتروپاتی ویژه هزاره جدید است. (۱۲)، سرطان سلول سنگفرشی مری دارای بیشترین شیوع در ترکمن صحرا می‌باشد. (۱۳ و ۱۴)، بیماری سلیاک یکی از عوامل خطر ساز سرطان سلول سنگفرشی مری در نظر گرفته می‌شود. (۵)، هدف این مطالعه بررسی فراوانی نسبی سلیاک در منطقه گنبدکاووس می‌باشد.

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، کد پستی ۱۴۱۱۴

تلفن و نمابر: ۸۸۰۱۲۹۹۲

\* Tissue Trans Glutaminase  
\*\* Human Leukocyte Antigen

E-mail: pourshams@ams.ac.ir

## روش بررسی

این مطالعه توصیفی مقطعی با تصویب کمیته اخلاق و نیز بودجه مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران در فاصله سالهای ۱۳۸۳ و ۱۳۸۴ انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، ۱۴۰۰ نفر از ساکنین شهر گنبدکاووس و روستاهای حالی آخوند، آق‌آباد و گزند بودند که به‌طور تصادفی بر اساس نمونه‌برداری خوشه‌ای سیستماتیک با استفاده از شماره خانوار مراکز بهداشتی درمانی انتخاب شدند و از آنان دعوت به عمل آمد که به مرکز بهداشتی درمانی محل سکونت خود مراجعه نمایند. نمونه خون اخذ شد و با یخ خشک به آزمایشگاه مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد ارسال و تمامی نمونه‌ها از نظر Ab IgA anti t-TG با استفاده از کیت ساخت یوروسپیتال (Eurospital) (روش الیزا و نوع نوترکیب انسانی با حساسیت ۹۹٪ و ویژگی ۹۹/۴٪، دارای آزمون مثبت به درمانگاه اترک در گنبد دعوت شدند و تحت مصاحبه و بیوپسی قرار گرفتند. نمونه‌ها قبل از قرار گرفتن در فرمالین، روی صفحه به خوبی قرار گرفتند و توسط یک پاتولوژیست مجرب مطالعه و بر اساس تقسیم‌بندی مارش (۴) بررسی شدند.

## یافته‌ها

۱۲۰۹ نفر (۶۹۹ زن) با میانگین سنی  $50 \pm 11/7$  سال در طرح شرکت کردند که ۱۲ نفر (۹ زن) آزمون سرولوژیک مثبت داشتند که جهت

بیوپسی دعوت شدند. ۴ نفر برای آندوسکوپی مراجعه نکردند: ۱ نفر مرگ ناگهانی در اثر بیماری قلبی-عروقی، ۱ نفر ۷۹ ساله به علت داشتن ضربان‌ساز قلبی و ۲ نفر به علت عدم رضایت. ۸ نفر آندوسکوپی و بیوپسی دوازدهه انجام شد که نتیجه آن به قرار زیر است:

۲ نفر مارش I، ۲ نفر مارش II و ۴ نفر مارش III: ۲ نفر IIIa، ۱ نفر IIIb و ۱ نفر IIIc بود. از ۱۲ نفر، ۱۰ نفر علامت‌دار بودند (۸۳٪) که ۵ نفر علائم گوارشی (۵ نفر نفخ و ۴ نفر اسهال) و ۷ نفر علائم غیرگوارشی: (پوستی ۳ نفر، تشنج ۱ نفر، نازایی ۱ نفر، آفت دهانی ۱ نفر و کاهش وزن ۱ نفر) بود. ۲ نفر از بیماران در دوران کودکی علائم مشخص (اسهال و نارسایی رشد) داشتند که ۱ نفر بعد از بلوغ بهبود یافته است. در ضمن کم‌خونی فقر آهن یا سابقه کم‌خونی فقر آهن مستند و مکرر در ۴ نفر دیده شد (جدول ۱). لذا شیوع آنتروپاتی حساس به گلوتن یک درصد و نسبت مرد به زن ۲/۱ بود.

## بحث

در این مطالعه شیوع آنتروپاتی حساس به گلوتن در منطقه گنبد کاووس ۱٪ به دست آمد که با آمار شیوع در سایر نقاط ایران (ساری (۱۶) و کرمان (۱۷)) و سایر کشورهای اروپا و آمریکا و خاورمیانه برابر می‌باشد. (۹ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۸)، در مطالعات انجام شده میزان شیوع آن در کرمان با شیوع پایین سرطان سلول سنگفرشی مری (کمتر از ۵ مورد درصد هزار نفر در سال) (۱۳) و ساری با شیوع متوسط (۱۲/۹) مورد درصد هزار نفر در

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک، نتایج آزمایش، علائم بالینی و آسیب‌شناسی افراد t-TG مثبت

ردیف	جنس	سن (سال)	نژاد	محل سکونت	تیتراژ * TTG (AU/ML)	تقسیم‌بندی آسیب‌شناسی (MARSH)	BMI** (Kg/m <sup>2</sup> )	علائم بالینی
۱	زن	۵۵	ترکمن	آق‌آباد	۲۸/۴	IIIa	۱۹/۲	اسهال، ضایعات پوستی مزمن بدون بهبودی از ۲۰-۱۰ سال قبل در اندامها
۲	مرد	۴۳	ترکمن	آق‌آباد	۲۸/۷	IIIb	۱۸/۹	نارسایی رشد در کودکی، اتساع شکمی در کودکی، بهبود بعد از بلوغ، در حال حاضر: نفخ
۳	زن	۴۱	ترک	گنبد	۲۴/۲	I	۲۱/۳	نفخ، کم‌خونی، تشنج، تحریک پذیری
۴	مرد	۴۷	ترکمن	کرند	۱۹/۱	IIIa	۲۲/۵	اسهال، بیوست، کاهش وزن، خستگی پذیری
۵	زن	۴۳	ترکمن	کرند	۱۷/۱	I	۳۲	کم‌خونی فقر آهن، تأخیر در شروع قاعدگی، خستگی پذیری
۶	زن	۴۶	ترکمن	حالی آخوند	۷/۱	IIa	۳۵	ضایعات پوستی کهیری مزمن از دوران جوانی با بهبود گهگاهی، نفخ، تحریک پذیری
۷	زن	۴۳	ترکمن	کرند	۱۷/۸	-	۲۸/۴	آفت دهانی مکرر مزمن، کم‌خونی مکرر، نفخ، خستگی پذیری
۸	مرد	۴۰	ترک	گنبد	۱۹/۳	IIIc	۲۱/۵	اسهال مزمن، کم‌خونی فقر آهن، نفخ، ضایعات پوستی منطبق بر درماتیت هرپتی فرم، خاک‌خوری در کودکی، اسهال در کودکی، اتساع شکمی در کودکی
۹	زن	۷۵	ترکمن	گنبد	۱۰/۷	-	-	مرگ ناگهانی به دلیل بیماری قلبی عروقی
۱۰	زن	۵۵	ترکمن	آق‌آباد	۷/۶	IIa	۲۰	اسهال و بیوست گهگاهی، سابقه کم‌خونی فقر آهن
۱۱	زن	۶۴	ترکمن	آق‌آباد	۷/۹	-	۱۷/۳	ضایعات پوستی مزمن از ۳۰ سال قبل بدون بهبودی علی‌رغم مراجعات پزشکی در صورت و اندامها
۱۲	زن	۷۹	ترکمن	آق‌آباد	۷/۳	-	۲۲/۸	نازایی-دارای ضربان‌ساز قلبی: اختلال هدایتی قلب

\*Arbitrary Unit/Mililiter

\*\* Body Mass Index

هم می توانند سلیاک داشته باشند.

نکته شایان ذکر به عنوان یکی از نقاط ضعف مطالعه، عدم بررسی از نظر کمبود IgA به دلیل هزینه آن بود که احتمال منفی کاذب آزمون سرولوژیک را ممکن می سازد. البته با توجه به شیوع پایین (کمتر از ۲٪) آن در بیماران سلیاک میزان اثر در تخمین شیوع اندک خواهد بود. بنابراین با توجه به شیوع یک درصد سلیاک در کشور ما، حدود ۷۰۰/۰۰۰ نفر سلیاک داریم که اکثراً علامت دار می باشند و با توجه به طیف متعدد بالینی و مشکلات درمان آن، معضلی چالش برانگیز در کشور ماست.

### نتیجه گیری

فراوانی نسبی سلیاک در گنبدکاوس مشابه شهرهای با شیوع پایین سرطان مری می باشد. بنابراین به نظر می رسد سلیاک عامل مهمی برای شیوع بالای سرطان مری در ترکمن صحرا نباشد.

### تشکر و سپاس

بدین وسیله از دکتر همایون واحدی، دکتر کریم آقچه لی، دکتر فرهاد اسلامی، دکتر رامین شاکری، خانم گوهرشاد گوگلانی و تمامی پرسنل درمانگاه اترک و مرکز کوهورت گلستان در گنبدکاوس به دلیل همکاری همه جانبه تشکر می شود.

سال) (۱۳) به ترتیب برابر با ۱ به ۹۱ و ۱۲۰ بوده است که با آمار مادر منطقه با شیوع بالای سرطان مری (۳۱ درصد هزار نفر در سال) (۱۳) یکسان است. بنابراین به نظر می رسد سلیاک عاملی برای شیوع بالای سرطان مری در ترکمن صحرا نباشد. مسأله قابل توجه، علامت دار بودن بیماران ما در ۱۰ نفر از ۱۲ نفر (۸۳٪) می باشد که در مطالعات کرمان و ساری نیز این گونه بوده است و این برخلاف سلیاک در سایر کشورهاست. در این بین نفخ و اسهال به ترتیب شایعترین علائم بودند. از طرفی علائم غیرگوارشی مشخص در بیش از نیمی از بیماران وجود دارد (۷ نفر از ۱۲ نفر). غالب نظرات بر این است که در منطقه خاورمیانه، جنوب آسیا و شمال آفریقا، علائم خفیف تر و غیراختصاصی ترند و موارد بدون علامت بیشتر است (۹ و ۱۰) اما مطالعه ما آن را تأیید نمی کند.

مسأله مهم، درجه بالاتر پاتولوژی بیماران است که یک سوم آنان مارش III بودند. شاید این خاصیت سلیاک در منطقه ترکمن صحرا باشد که پاتولوژی آنها درجه بالاتری است (اگرچه جهت اثبات آن نیاز به مطالعه بر روی بیماران بیشتری است). از طرفی هرچه تیتسر سرولوژیک بالاتر باشد علائم بالینی هم بیشتر است اما این یک رابطه خطی نیست (جدول ۱): اگرچه افراد با تیتسر سرولوژیک بیشتر درجه پاتولوژی بالاتری دارند (متوسط تیتسر افراد با مارش III، ۲۴ بود اما متوسط سایر افراد ۱۶/۵ بود) اما این نیز یک رابطه خطی نیست. گاه افراد با تیتسر بالاتر درجه پایین تری دارند.

مسئله دیگر BMI بیماران است که ۱۷/۳ الی ۳۵ بود. پس افراد چاق

## References

- Agarwal S, Gupta A, Yashha SK, Muller-Myhsok B, Mehrotrap, Agarwal SS. Association of human leucocyte - DR and DQ Antigens in celiac disease: A Family study. *J Gastroentero Hepatol* 2000; 15: 771-4.
- Kagnoff MF. Celiac disease: A gastrointestinal disease with environmental, genetic and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 405-25.
- Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354-65.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: A molecular and immunological approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
- Green PH, Fleischaure AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugaut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115: 191-5.
- Holmes GK. Non-malignant complications of celiac disease. *Acta paediar suppl* 1996; 412: 68-76.
- Troncone R. An analysis of cereals that react with serum antibodies in patients with celiac disease. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 346-50.
- Kelly Cp, Fieghbery CF. Diagnosis and treatment of gluten sensitive enteropathy. *Adv Intern Med* 1990; 35: 341-63.
- Makekzadeh R, Sachdev A, Fahid A. Celiac disease in developing countries: Middle East, India and North Africa. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 351-8.
- Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, Akbari MR, Catassi C. Celiac disease in Middle Eastern countries: A challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Digest Liver Dis* 2004; 36: 694-7.
- Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Digest Liver Dis* 2004; 36: 492-8.
- Rostami K, Shahbazkhani B, Malekzadeh R. Microenteropathy; the entity of the new millennium. Over view of the second Asian symposium on celiac disease, October 18-21, Tehran. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 29-31.
- Pourshams A, Malekzadeh R. Gastrointestinal cancer in Iran. *World Gastroenterology News* 2004; Fall.
- Pourshams A, Saadatian M, Nouraie M, Malekshah AF, Kakhshani N, Malekzadeh R, et al. Golestan cohort study of esophageal cancer: Feasibility and first results. *Br J Cancer* 2005; 92: 176-81.
- www.Eurospital.com/DiagnosticDivision/celiacdisease/
- Fakheri H, Akbari MA, Shabazkhani B, Mohamad Khani A, Sotoudeh M, Shakeri R, et al. Celiac disease in northern Iran. *Gut* 2004; 53 (supplement IV): A 172.
- Akbari MR, Fakheri H, Zahedi MJ, Nouraie M, Mohammadkhani A, Shahbazkhani B, et al. Adult population screening for celiac disease: comparison of tissue-trans glutaminase and antiendomysial antibody tests. *Euro Gastroenterol & Hepato* 2006. "on pressed".
- Mulder CJ, Haslithi MM, Rostami K. Celiac disease: Has the time come for routine mass screening? in 2002-2010-2020? *Rom J Gastroent* 2002; 11: 179-82.

## Celiac Disease in Gonbad-Kavoos

**Khoshnia M**

Shariati Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Pourshams A**

Digestive Disease Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences

**Mohammadkhani A**

Digestive Disease Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences

**Tavangar SM**

Department of pathology,  
Shariati Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Shahbazkhani B**

Digestive Disease Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences

**Malekzadeh R**

Digestive Disease Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences

**Corresponding Author:**

Akram Pourshams M.D., Digestive  
Disease Research Center, Shariati  
Hospital, Kargar-e-Shomali Ave.,  
P.O.Box. 14114, Tehran, Iran.  
Telefax: +98 21 88012992  
E-mail: pourshams@ams.ac.ir

### ABSTRACT

**Background:** Northeast Iran has one of the highest rates of esophageal cancer in the world which is mainly squamous cell carcinoma (E SCC). Celiac disease (CD) has been identified as a risk factor for ESCC. The aim of this study is to determine the prevalence of CD in Gonbad at northeast Iran and probable relation between celiac and ESCC.

**Materials and Methods:** fourteen hundred inhabitants of north eastern Iran were randomly selected. The subjects underwent blood sampling for determination of IgA antibodies against tissue transglutaminase (anti-TTG). Subjects with positive anti-TTG underwent an interview, upper endoscopy and duodenal biopsy. The duodenal biopsies were classified according to Marsh criteria.

**Results:** A total of 1209 subjects (female: 699) with mean age of  $50 \pm 11.7$  years were studied. Twelve subjects (female: 9) had a positive anti-TTG (1%). Four patients did not accept endoscopy. Eight cases underwent endoscopy and duodenal biopsy. Four, two and two subjects had Marsh III, II and I respectively. Flatulence and diarrhea (the most symptoms) were in five and four subjects and characteristic skin manifestation was reported in three subjects. One subject was already diagnosed as CD.

**Conclusions:** although prevalence of ESCC in northeast Iran is significantly higher than central Iran, the prevalence of gluten sensitive enteropathy is the same (1%). It does not appear that CD has any impact on the prevalence of ESCC in Iran. *Govaresh/* Vol. 10, No. 3, Autumn 2005; 131-133

**Keywords:** Celiac disease, Gluten sensitive enteropathy, Esophageal cancer, Prevalence, Iran