

سلیاک

دکتر رامین شاکری، دکتر بیژن شهبازخانی، دکتر رضا ملک زاده

در طول دو دهه اخیر میزان تشخیص بیماری سلیاک یا آسیب روده‌ای حساس به گلوتن در اغلب کشورهای غربی و همینطور در کشور ما، ایران، سیر صعودی قابل توجهی داشته است. پیش از این دوره، اغلب پزشکان تصور می‌کردند که بیماری سلیاک در کشور ما بسیار نادر است و بندرت این بیماری را در تشخیص افتراقی بیمارانی که علایمی از سوء جذب داشتند قرار می‌دادند. با ظهور طیف جدیدی از آزمون‌های سرولوژیک که برای بررسی‌های تشخیصی اولیه بیماری سلیاک و غربالگری این بیماری استفاده می‌شوند، امکان تشخیص این بیماری بهتر شده و با استفاده از این آزمون‌ها مطالعات فراوانی جهت بررسی شیوع بیماری سلیاک در اغلب کشورهای اروپایی، آمریکای شمالی و جنوبی، هند و خاورمیانه از جمله کشور ما ایران انجام شد. نتایج این مطالعات نشان داد که بر خلاف تصورات قبلی است که بیماری سلیاک را مخصوص کشورهای اروپایی، به‌ویژه اسکانندیناوی، می‌پنداشتند شیوع بیماری سلیاک در اغلب این مناطق نیز بالا می‌باشد. در کشور ما نیز نخستین مطالعات غربالگری بیماری سلیاک اوایل دهه ۸۰ توسط پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد و مشخص شد که شیوع این بیماری در ایران نیز بالا می‌باشد.

گندم، برنج و ذرت سه گیاه پر مصرف هستند که قسمت اعظم کالری جمعیت کنونی زمین را تأمین می‌کنند. قدیمی‌ترین، وسیع‌ترین و بیشترین غلات مورد استفاده از میان این سه گیاه، گندم است. به نظر می‌رسد فعالیت‌های کشاورزی انسان در هلال حاصلخیز بین‌النهرین یعنی منطقه‌ای در خاورمیانه، شروع شده است (۱). در واقع شواهد نشان می‌دهد که کشت گندم و جو ابتدا در نواحی شرقی و غرب رشته کوه زاگرس ایران شروع شده و به آهستگی به سمت غرب یعنی اروپا و بریتانیا گسترش پیدا کرده است. تغییرات ایجاد شده در رژیم غذایی ناشی از این انقلاب کشاورزی به همراه خود منجر به ظهور حساسیت‌ها و بیماری‌های جدیدی شد. گندم جزء هشت ماده غذایی حساسیت‌زای رایج^۱ می‌باشد و بنظر می‌رسد در کشور ما بیشتر از سایر آلرژن‌ها مصرف می‌شود. این ماده غذایی بعنوان یکی از مواد غذایی که باعث بروز علائم سندرم روده تحریک پذیر می‌شود، شناخته شده است (۲). اینکه چه موادی در گندم باعث این واکنش می‌شوند هنوز مشخص نیست، ولی بنظر می‌رسد دو گروه از مواد تشکیل دهنده گندم، شامل پروتئین‌ها (آلبومین، گلوبولین، گلیادین و گلوتن) و کربوهیدرات‌های موجود در آن مسئول این واکنش‌ها باشند.

^۱ شیر، تخم مرغ، ماهی، حلزون صدف دار، آجیل درختی، بادام زمینی و سویا

بسته به اینکه بدن به کدام یک از این مواد حساسیت دارد واکنشهای متفاوت و در نتیجه بیماریهای متفاوتی در بدن ایجاد می شود که مهمترین آنها عبارتند از:

۱. بیماری سلیاک^۱ یا انتروپاتی حساس به گلوتن (GSE)^۲
۲. حساسیت به گلوتن غیر سلیاکی (NCGS)^۳

بیماری سلیاک

نخستین توصیف از این بیماری توسط Aretaeus پزشک هم عصر جالینوس که در نیمه دوم قرن دوم قبل از میلاد زندگی می کرد انجام شده است. کلمه یونانی که Aretaeus برای علایم این بیماری استفاده کرد، Koiliakos بوده که به معنی «آسیب روده‌ها» است (۳). Samuel Gee در سال ۱۸۸۸ مشخصات بالینی کودکان و بزرگسالان مبتلا به سلیاک را توصیف کرد و برای اولین بار ارتباط بین تغذیه و سلیاک را نشان داد و تاکید کرد که تنظیم و تعدیل غذایی قسمت اصلی درمان این بیماران است (۴). به افتخار این پزشک بریتانیایی، ۱۳ سپتامبر، روز تولد او، بعنوان روز ملی آشنایی با سلیاک در انگستان تعیین شده است. در سال ۱۹۵۲ Willem Karel Dicke پزشک متخصص کودکان اتریشی، ارتباط بین مصرف گندم و پروتئین‌های موجود در آن و بروز بیماری سلیاک را نشان داد و بعد از آن ۱۵ فوریه هر سال بعنوان روز جهانی آشنایی با بیماری‌های مرتبط با گلوتن تعیین شد. تا اواخر قرن بیستم میلادی تصور می شد که سلیاک بیماری نادری بوده و مختص کشورهای شمال اروپا است، ولی در طول دو دهه گذشته عرصه جدیدی در اپیدمیولوژی بیماری سلیاک ظهور کرده و الگوی شیوع و علائم سلیاک در نواحی مختلف جهان با جزئیات کاملتری از گذشته مشخص شده است. کشور ما ایران نیز از این قاعده مستثنی نبوده است.

انواع بیماری سلیاک

۱. **بیماری سلیاک کلاسیک:** این نوع به طور عمده در سنین ۶ تا ۱۸ ماهگی تشخیص داده می شود و با آتروفی پرزهای روده باریک و علائم تیپیک سوء تغذیه مشخص می شود.
۲. **سلیاک خارج روده ای یا غیر تیپیک:** در این حالت بیماری بدون نشانه‌ها یا علائم گوارشی و یا با نشانه‌ها یا علائم گوارشی خفیف به همراه علائم غیر گوارشی تظاهر می یابد. بیماران این گروه به طور عمده با علائم و نشانه های خارج روده‌ای مثل آنمی، استئوپروز و نوروپاتی محیطی و همچنین نازایی تشخیص داده می شوند.
۳. **سلیاک بی صدا یا بدون علامت:** در این حالت سرولوژی مثبت بیماری سلیاک همراه آسیب روده‌ای وجود دارد و بیمار بطور مشخص علامتی ندارد.

¹ Celiac Disease

² Gluten Sensitivity Enteropathy

³ Non celiac Gluten Sensitivity

۴. **سلیاک نهفته:** در این حالت فرد استعداد ژنتیکی بیماری سلیاک، شامل وجود مولکولهای HLA-DQ2 و/یا HLA-DQ8 را دارد و حتی ممکن است سرولوژی مثبت به نفع بیماری سلیاک را داشته باشد و می‌تواند با یا بدون علامت باشد ولی مخاط روده‌ای نرمال دارد. در این گروه از بیماران تغییرات وابسته به گلوتن در سنن بالاتر بروز پیدا می‌کند(۵).

اپیدمیولوژی بیماری سلیاک در ایران

براساس جستجوی در پایگاه‌های اطلاعاتی، به‌نظر می‌رسد مقاله "بررسی شیوع بیماری سلیاک در جمعیت سالم اهداکننده خون در تهران" (۶) نخستین مطالعه‌ای باشد که در مورد شیوع بیماری سلیاک در ایران، به‌چاپ رسیده است. این مطالعه توسط گروه تحقیقاتی بیماری سلیاک پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران واقع در بیمارستان دکتر شریعتی انجام شده است. این گروه در سال ۱۳۸۰ با هدف بررسی شیوع بیماری سلیاک در ایران، تعیین تظاهرات متنوع و شایع آن در جمعیت ایرانی و تسهیل شرایط برای تشخیص و درمان مناسب این بیماری شروع به فعالیت نمود و تاکنون موفق گردیده علاوه بر اجرای چندین پروژه تحقیقاتی و چاپ مقالات متعدد در مجلات معتبر داخلی و خارجی، بانک اطلاعاتی به نسبت جامعی از بیماران سلیاکی تهیه و تسهیلاتی در جهت تولید و عرضه رژیم غذایی فاقد گلوتن را در سطح کشور فراهم آورند.

در مطالعه "بررسی سلیاک در جمعیت سالم اهداکننده خون" در تهران ۲۰۰۰ نمونه خون از اهداکنندگان سالم در سازمان انتقال خون تهران از نظر آنتی‌بادی آنتی‌گلیادین^۱ توسط آزمون الیزا بررسی شد و افرادی که نتیجه آزمون آنها مثبت بود توسط روش ایمونوفلوروسانس تحت بررسی از نظر آنتی‌بادی IgA^۲ ضد اندومیزوم (EMA) قرار گرفتند. یافته‌های آسیب‌شناسی منطبق بر بیماری سلیاک در نمونه بیوپسی هر ۱۲ بیماری که هر دو آزمون آنها مثبت بود مشاهده گردید و مشخص شد که از هر ۱۶۶ نفر اهداکننده سالم خون در تهران یک نفر مبتلا به آنتروپاتی حساس به گلوتن می‌باشند. در صورتیکه مبنای تشخیص سلیاک، گزارش بافت‌شناسی مارش III باشد، شیوع سلیاک بر اساس داده‌های این مطالعه یک در ۴۰۰ مورد می‌باشد. از نقاط مثبت این مطالعه پیگیری یک ساله این بیماران تحت رژیم غذایی فاقد گلوتن بود. با این وجود، نمونه گرفته شده در این مطالعه نمی‌توانست نمونه کاملی از جامعه ایرانی باشد، زیرا نمونه‌ها شامل بیشتر افراد مذکر و کاملاً سالم که حاضر به اهداء داوطلبانه خون بودند انجام شد، لذا میزان شیوع بدست آمده به عنوان حداقل میزان شیوع بیماری در ایران قلمداد گردید.

به نظر می‌رسد کاملترین پژوهشی که برای تعیین شیوع بیماری سلیاک یا آنتروپاتی حساس به گلوتن در ایران انجام شده مطالعه‌ای است که توسط پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری دانشگاه‌های علوم پزشکی کرمان و مازندران انجام شد(۷). از نقاط قوت این مطالعه، نخست نحوه نمونه‌گیری این مطالعه است که به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای تصادفی از جمعیت سالم دو شهر کرمان و ساری انجام شده است و دوم حجم نمونه قابل توجه این مطالعه می‌باشد (۲۷۹۹ نفر). تمام شرکت‌کنندگان در این مطالعه از نظر دو آزمون IgA-

¹ Anti-Gliadin Antibody

² Anti-Endomysial Antibody

EMA و آنتی ترانس گلوتامیناز بافتی^۱ (TGAb) بررسی شدند و افرادی که حداقل یک آزمون مثبت داشتند تحت بیوپسی روده کوچک قرار گرفتند. در ۲۹ مورد تست tTG Ab مثبت بود در حالیکه فقط در پنج مورد بطور همزمان EMA مثبت گزارش شد. از ۲۹ بیمار مورد مطالعه بجز دو مورد که هیستولوژی روده کوچک آنها طبیعی بود (مارش ۰) بقیه، یافته‌های بیوپسی منطبق با بیماری سلیاک داشتند. اغلب افرادی با تشخیص سلیاک، علایمی را ذکر می‌کردند که مرتبط با بیماری سلیاک بود، به‌علاوه ۵۲٪ از این بیماران درجاتی از فقر آهن داشتند. براین اساس شیوع آنتروپاتی حساس به گلوتن در این مطالعه از هر ۱۰۴ نفر یک نفر گزارش گردید. نویسندگان مقاله ذکر کرده‌اند که اگر تعریف ما از بیماری سلیاک موارد با سرولوژی مثبت همراه هیستولوژی مارش III باشند شیوع این بیماری در کشور یک در ۷۰۰ می‌باشد که در این صورت می‌توان نتیجه گرفت که در حال حاضر در کشور ما حداقل ۱۰۰,۰۰۰ فرد مبتلا به بیماری سلیاک وجود دارد که اکثر قریب به اتفاق آنها هنوز تشخیص داده نشده‌اند. در مطالعه دیگری که بر روی ۱۲۰۹ نفر از ساکنان شهر گنبد کاووس و برخی از روستاهای اطراف انجام شد، شیوع آنتروپاتی حساس به گلوتن در منطقه گنبد کاووس ۱٪ به دست آمد (۸) که با آمار بدست آمده در سایر نقاط ایران تفاوتی ندارد. در مطالعه‌ای، میزان شیوع سرولوژی مثبت سلیاک در استان فارس (۹) کمتر از سایر نقاط کشور و حدود ۰/۵٪ گزارش شده است، ولی مطالعه دیگری که در این استان و در میان دانش آموزان سالم انجام شد، شیوع ۲٪ موارد مثبت سرولوژی بیماری سلیاک را نشان داد (۱۰). در استان سیستان و بلوچستان در میان اهداکنندگان سالم خون، از هر ۱۱۴ نفر، یک نفر سرولوژی مثبت سلیاک داشته است (۱۱).

پاتوفیزیولوژی بیماری سلیاک

نقش هر دو عامل ژنتیکی و محیطی در پاتوفیزیولوژی بیماری سلیاک مورد بررسی قرار گرفته است. همزمانی شیوع آن در دو قلمروهای تک تخمکی حدود ۷۵٪ (۱۲) و در فامیل درجه اول بیماران سلیاکی حدود ۱۵٪-۱۰ می‌باشد (۱۳). مولفه اصلی استعداد ژنتیکی به بیماری سلیاک در ناحیه HLA روی کروموزوم شماره شش قرار دارد. این بیماری همراهی قابل توجهی با آنتی‌ژنهای HLA class II به‌ویژه DQ2 و DQ8 دارد و تقریباً ۹۰٪ از بیماران اروپایی هتروداپمرهای آلفا/بتا DQ2 ویژه‌ای را که توسط آللهای DQA1*0501 یا DQB1*0201 کدگذاری می‌شوند را دارند (۱۴). البته آللهای HLA فقط بخشی از استعداد ژنتیکی به بیماری سلیاک را توجیه می‌کنند. در اغلب جمعیت‌های اروپایی، فراوانی DQ2 بالا و حدود ۳۰٪-۱۵ است ولی فقط تعداد اندکی از افراد DQ2 مثبت بیماری سلیاک دارند. اگرچه لوکوس مستعدکننده دیگری تا کنون بخوبی شناسایی نشده است ولی شواهدی بر وجود عامل خطر ژنتیکی روی کروموزوم‌های ۹p11 و ۱۰q5 دیده شده است. در مطالعه‌ای در ایران، در حدود ۹۲٪ بیماران سلیاکی هتروداپمرهای HLA-DQ2 و/یا HLA-DQ8 مثبت بودند در حالیکه این نسبت در افراد گروه شاهد ۷۳٪ بود (۱۵). مطالعه دیگری از ایران میزانهای شیوع مشابهی را گزارش کرده است، ۹۷٪ در بیماران سلیاکی و ۵۸٪ در شاهدها (۱۶).

¹Tissue transglutaminase

آنتروپاتی موجود در سلیاک به احتمال فراوان ناشی از آسیب ایمنی به سلولهای مخاطی روده باریک است. تغییر در نفوذپذیری مخاط روده به پپتیدهای گلیادین، می‌تواند شروعی برای رویدادهای پاتوفیزیولوژیک در بیماری سلیاک باشد. این پپتیدها که در برابر آنزیم‌های معده و پانکراس مقاوم هستند با استفاده از تغییرات بوجود آمده در نفوذپذیری دیواره روده به لامینا پروپریای روده کوچک می‌رسند. ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG) نقش مهمی را در پاسخ ایمنی بازی می‌کند و در بافت‌های متعدد بدن وجود دارد. این آنزیم اصلی‌ترین اتوانتی‌ژن در بیماری سلیاک است و علاوه بر سایر عملکردها می‌تواند باقیمانده‌های گلوتامین را دامینه کند. پپتیدهای حاصل از دامیناسیون که شارژ منفی دارند تمایل بسیار زیادتری به HLA-DQ2 و DQ8 دارند و نقش کلیدی در پاسخ ایمنی در بیماری سلیاک دارند. یکی از این پپتیدها دارای توالی ۳۳ اسید آمینه‌ای و فعال‌کننده قوی رده خاصی از سلولهای T بیماران سلیاک می‌باشد. انفیلتراسیون لنفوسیت‌های CD4+ T، به درون لامینا پروپریا مشخصه بیماری سلیاک فعال است. شناسایی پپتیدهای گلوتن باند شده با HLA منجر به فعال شدن لنفوسیت‌ها و گسترش کلونی سلول‌های B و تولید آنتی‌بادی می‌شود. سایر سیتوکین‌ها که توسط سلولهای CD4+ T فعال شده تولید می‌شوند مکانیسم‌های التهابی مختلف را تقویت کرده و باعث ضایعات روده‌ای می‌شوند (شکل ۱). اخیراً توجه فراوانی به شناسایی پپتیدهای گلوتن که محرک از بین رفتن تحمل در بیماران سلیاک هستند ایجاد شده است. این موضوع می‌تواند مسیری را برای شناسایی آلترناتیوهای ایمونوتراپی برای رژیم فاقد گلوتن یا به عبارت دیگر ایجاد تحمل نسبت به گلوتن در بیماران سلیاک بگشاید. متأسفانه تعداد پپتیدهای گلوتن که توسط سلولهای T روده کوچک در بیماران سلیاک شناسایی می‌شوند، متعدد است. بررسی‌های نشان داده است که ۱۲۸ نوع از این پپتیدها با تعداد ۱۸ یا بیشتر اسید آمینه، محرک اصلی می‌باشند و اگر بتوان این پپتیدها را قبل از مصرف گلوتن یا پس از مصرف و قبل از جذب در روده با استفاده از آنزیم مناسب به اسید آمینه تبدیل نمود درمان مناسبی برای بیماری سلیاک فراهم خواهد گردید.

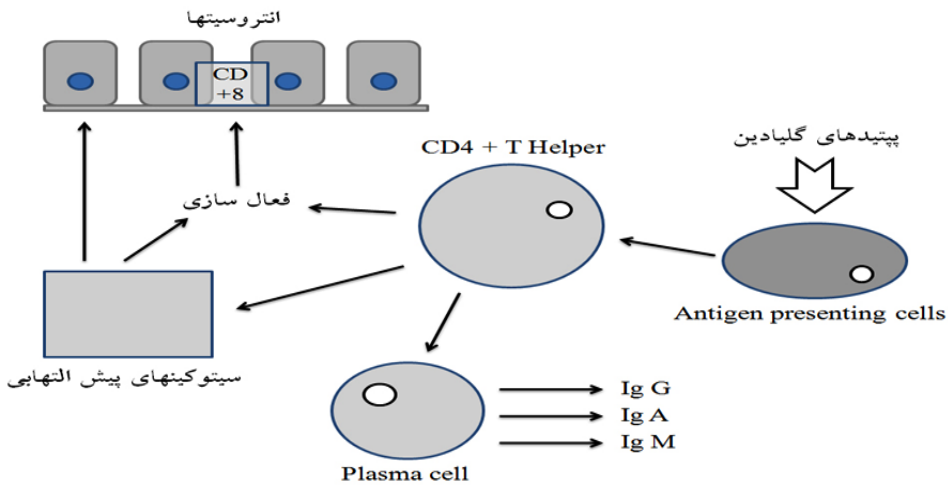
غربالگری و تشخیص بیماری سلیاک

استفاده از پروفایل‌های آنتی‌بادی مثل آنتی‌بادیهای آنتی‌گلیادین^۱ (IgG و IgA) آنتی‌اندومیزیال^۲ (EMA) و آنتی‌بادی ترانس گلوتامیناز بافتی در تشخیص اولیه سلیاک بخوبی شناخته شده است. اندازه‌گیری آنتی‌بادی آنتی‌گلیادین بدلیل حساسیت و ویژگی بسیار پایین (حدود ۵۰٪) بطور کامل منسوخ شده است. آنتی‌بادی IgA آنتی‌اندومیزیال، اتوانتی‌بادی‌هایی بر عیله ماتریکس کلاژنی در بافت‌های انسانی می‌باشند. آزمون آنتی‌اندومیزیال بر یافته‌های ایمونوفلورسنت از الگوی رنگ آمیزی رتی‌کولار، زمانی که EMA به اندومیزیوم متصل است استوار می‌باشد. یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان داده است که آزمون آنتی‌اندومیزیال چه با استفاده از کیت‌های حیوانی و چه با استفاده از کیت‌های انسانی در کودکان و بزرگسالان از ویژگی بسیار بالا و نزدیک به ۱۰۰٪

^۱ Anti-Gliadin

^۲ Anti-Endomysial

برخوردار است. با این وجود، مطالعات جدید نشان داده‌اند که بر خلاف تصورات قبلی حساسیت این آزمون بسیار پایین می‌باشد بویژه زمانی که بیماری در مراحل نخستین خود است. ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG)، پروتئین سیتوزولی است که اتصال عرضی پروتئینهای مختلف ماتریکس خارج سلولی را برقرار می‌سازد و همانطور که ذکر شد گلیادین سوسترای ترجیحی برای tTG است. امروزه کیت‌هایی در دسترس هستند که با استفاده از tTG انسانی آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی را به روش الایزا تشخیص می‌دهند. با توجه به مطالعاتی که در مورد حساسیت و ویژگی این آزمون انجام شده، ویژگی آن ۹۵-۹۹٪ و حساسیت نوع انسانی این آزمون تا ۱۰۰٪ گزارش شده است. ترکیبی از حساسیت و ویژگی بالای این آزمون موجب شده که برای بررسی بیماران مشکوک به سلیاک و یا غربالگری بعنوان آزمون انتخابی نخست پیشنهاد شود. نتایج مثبت، با استفاده از EMA و بیوپسی قسمت دوم دئودنوم تأیید می‌شوند.



شکل ۱- پاتوژنز بیماری سلیاک

یک پاتولوژیست با تجربه و علاقمند باید یافته‌های بیوپسی قسمت دوم دئودنوم را بر اساس معیارهای مارش گزارش کند. حداقل چهار تا شش نمونه مناسب از این قسمت باید تهیه شود، زیرا ضایعه‌های بیماری سلیاک اغلب بصورت نامنظم و تکه‌تکه پراکنده‌اند. ضایعه‌های پاتولوژیک تیپیک این بیماری عبارتند از مسطح شدن مخاط روده باریک با انفیلتراسیون لنفوسیتیک و افزایش پرولیفراسیون سلول‌های لنفوسیت. اصول تقسیم‌بندی مارش در جدول شماره ۱ آمده است. احتمال تشخیص بیماری سلیاک ممکن است بر اساس علائم بالینی و یا نتایج آزمایشگاهی بالا رود، ولی بیوپسی روده هنوز به عنوان معیار طلایی در پروسه تشخیص معرفی می‌شود. در مواردی نیز در صورت مثبت بودن آزمون سرولوژیک و منفی بودن پاسخ پاتولوژی نتایج بیوپسی باید دوباره توسط یک پاتولوژیست مجرب دیده شود. مطالعات متعدد با پیگیری طولانی مدت بیمارانی که سرولوژی مثبت داشته ولی بیوپسی روده طبیعی

دارند نشان داده‌اند که پس از چند سال بیوپسی مجدد یافته منطبق بر سلپاک را نشان می‌دهد و در این افراد با حذف گلوتن در رژیم غذایی مجدداً بیوپسی طبیعی و سرولوژی مثبت و علائم بالینی از بین می‌رود. در مواردی هم که نتایج بافت‌شناسی مبهم است استفاده از HLA typing می‌تواند مفید باشد. برخی از منابع، پاسخ بیمار به رژیم فاقد گلوتن را نیز به عنوان یکی از راه‌های تشخیص این بیماری مطرح کرده‌اند.

انجمن‌های مختلفی مثل انجمن گوارش انگلستان، کالج گوارش آمریکا، جامعه گوارش دنیا و جامعه گوارش و تغذیه کودکان اروپا دستورالعمل‌هایی را برای تشخیص و کنترل بیماری سلپاک منتشر کرده‌اند. نکات مشترک این دستورالعمل‌ها شامل لزوم عملکرد فعال برای پیدا کردن و تشخیص موارد بیماری سلپاک و رعایت رژیم غذایی بدون گلوتن تحت نظر یک متخصص تغذیه می‌باشد. تمامی این دستورالعمل‌ها بجز جامعه گوارش و تغذیه کودکان اروپا، که اجازه تشخیص بیماری را بر اساس شک بالینی بالا، تیترا بالای آنتی‌بادیهای اختصاصی سلپاک و هاپلوتیپ HLA متناسب می‌دهد، لزوم بیوپسی دئونوم را برای تشخیص بیماری سلپاک ذکر کرده‌اند. نکته جالب توجه اینکه در مطالعه‌ای که اخیراً در ایران چاپ شده ارتباط معنی‌داری بین درجات آسیب دئونوم و تیترا آنتی‌بادی tTG دیده شد (۱۷).

جدول ۱- تقسیم‌بندی مارش

Marsh IIIc	Marsh IIIb	Marsh IIIa	Marsh II	Marsh I	Marsh 0	
>40	>40	>40	>40	>40	<40*	IEL
Hypertrophic	Hypertrophic	Hypertrophic	Hypertrophic	Normal	Normal	Crypts
Absent	Marked atrophy	Mild atrophy	Normal	Normal	Normal	Villi

*تعداد لنفوسیت‌های داخل سلولی در ۱۰۰ سلول اپی‌تلیال

علائم و بیماری‌های همراه

تا اوایل دهه ۱۹۸۰ الگوی غالب تظاهرات بیماری سلپاک در بیماران به صورت استئاتوره، اتساع شکم، ادم، لتراژی شدید و کاهش وزن، بود (۱۸) و نوع کلاسیک این بیماری با شروع علائم در شش تا ۱۸ ماهگی مشخص می‌گردید. در حال حاضر مشخص شده است که سلپاک می‌تواند در هر سنی و بصورت طیفی از تظاهرات ظهور کند و تظاهرات بالینی سلپاک متناسب با سن بیمار، طول دوره بیماری و شدت آن تغییر می‌کند (۱۹). در واقع بر خلاف تصور گذشته که سلپاک را یک بیماری گوارشی می‌پنداشت سلپاک یک بیماری سیستمیک است.

برخی از بیماری‌ها با توجه به پایه ژنتیکی مشترک و همپوشانی ژنتیکی در ژن‌های HLA و غیر HLA بصورت هم‌ابتلائی^۱ و یا اختلال همراه با بیماری سلپاک تظاهر پیدا می‌کنند. آنمی فقر آهن، کمبود فولات، بی‌اشتهایی،

¹ comorbidity

درد استخوانی، اسهال، سستی، تهوع و استفراغ، دردهای مکرر شکمی، قد کوتاه و کاهش وزن بعنوان عوارض^۱ بیماری سلیاک اتفاق می افتند.

بیماریهای اتوایمیون

شیوع بیماری سلیاک در بسیاری از بیماری های اتوایمیون به ۵٪ می رسد. همراهی با بیماری سلیاک اغلب دوسویه می باشد، بدین معنی که بیماران سلیاکی قبل و بعد از تشخیص بیماریشان در معرض افزایش خطر ابتلا به بیماری های اتوایمیون هستند. بیماری سلیاک با بیماریهای اتوایمیون متعددی مثل دیابت نوع I، تیروئیدیت اتوایمیون، هپاتیت اتوایمیون، درماتیت هرپتی فرم، افت مکرر دهانی همراهی دارد.

دیابت نوع یک

ارتباط بین بیماری سلیاک و دیابت نوع یک در بسیاری از مطالعات بررسی شده است. مطالعات قبلی سلیاک را در ۸-۳٪ بیماران مبتلا به دیابت نوع یک گزارش کرده اند (۲۰، ۲۱). ارتباط بین سلیاک و بیماری دیابت نوع یک در ایران نیز با بررسی ۲۵۰ بیمار دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفته است. تمام شش بیماری که آنتی بادی IgA اندومیزال مثبت داشتند و تحت آندوسکوپی قرار گرفتند یافته های پاتولوژیک موافق بیماری سلیاک نشان دادند. براین اساس شیوع سلیاک در بیماران دیابتی نوع یک ۲/۴٪ می باشد که در مقایسه با جمعیت عمومی قابل توجه است (۲۲). این یافته همسو با نتایج مطالعه ای است که در برزیل انجام شده و شیوع ۲/۶٪ را گزارش کرده است (۲۳). با توجه به فقدان علائم گوارشی در اغلب این بیماران تشخیص بیماری سلیاک در بیماران دیابتی بر اساس علائم گوارشی مناسب نیست لذا آزمون های غربالگری سلیاک در این بیماران توصیه می گردد.

هپاتیت اتوایمیون

از جمله بیماری های اتوایمیون دیگری که ارتباط آن با بیماری سلیاک در کشور ما بررسی شده هپاتیت اتوایمیون است. در مطالعه ای که بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به بیماری های اتوایمیون کبدی (AILD) انجام شد، سه بیماری هپاتیت اتوایمیون، سیروز بیلیاری اولیه (PBC) و کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC)، ۱۲ نفر آزمون tTG مثبت داشتند. بر اساس نتایج بدست آمده از این مطالعه، شیوع سلیاک در بیماران AILD ۵٪، می باشد که بطور معنی داری بالاتر از جمعیت اهدا کنندگان خون در ایران است. از این رو، غربالگری بیماران مبتلا به بیماری های اتوایمیون کبدی از نظر بیماری سلیاک توصیه می شود (۲۴).

¹ complications

² Autoimmune Liver Disease

درماتیت هرپتی فرم

مهمترین بیماری پوستی مرتبط با بیماری سلیاک درماتیت هرپتی فرم است. درماتیت هرپتی فرم، ضایعات خارش‌دار پاپولووزیکولری دارد که اغلب مواقع زانو، آرنج، باسن و پشت را بطور قرینه درگیر می‌کند. در این بیماری IgA بین لایه‌های درم و اپیدرم پوست رسوب می‌کند. گرچه این بیماران ممکن است علائم گوارشی اندکی داشته باشند ولی همه بیماران مبتلا به درماتیت هرپتی فرم، درجاتی از انتروپاتی روده باریک را دارند که با حذف گلوتن از رژیم غذایی بهبود می‌یابد. گرچه برخی مطالعات شیوع بالای پسونیازیس در بیماران مبتلا به سلیاک (۲۵) و شواهدی از افزایش سطح آنتی بادی IgA ضد گلیادین در این بیماران را گزارش کرده اند (۲۶)، ولی نتایج مطالعه‌ای که در پژوهشکده گوارش و کبد علوم پزشکی تهران با همکاری بیمارستان پوست رازی در بین ۳۲۸ بیمار مبتلا به پسونیازیس طراحی و اجرا شد نتوانست این ارتباط را نشان دهد (۲۷).

آفت مکرر دهانی

آفت مکرر دهانی یکی از شایع‌ترین مشکلات مخاطی است. آفت می‌تواند تظاهراتی برای بیماری سلیاک باشد، در واقع ۵٪ از بیماران سلیاکی فقط با آفت مکرر مراجعه می‌کنند. از ۲۴۷ بیماری که با مشکل آفت مکرر دهانی به کلینیک بهجت بیمارستان شریعتی مراجعه کرده بودند، هفت بیمار آزمون tIG مثبت داشتند که از میان این بیماران، پاتولوژی پنج نفر منطبق با بیماری سلیاک بود. بعد از شش ماه رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن بهبودی قابل توجهی در سه بیمار مشاهده شد. گرچه ارتباط بین آفت مکرر دهانی و بیماری سلیاک از ۲۰ سال قبل مطرح شده است ولی در مورد شیوع واقعی این بیماری در بین بیماران سلیاکی اختلاف نظر وجود دارد. در مقایسه با سایر مطالعاتی که برای بررسی ارتباط آفت مکرر با سلیاک انجام شد، این مطالعه از حجم نمونه بالایی برخوردار بود و بر اساس نتایج بدست آمده (پنج نفر از ۲۸۸ نفر)، پژوهشگران این مطالعه پیشنهاد کرده‌اند که غربالگری در مبتلایان آفت مکرر از نظر بیماری سلیاک بطور معمول انجام شود (۲۸).

علائم همراه بیماری

علائم مشترک با سندرم روده تحریک پذیر

بیماری سلیاک بسیاری از علائمی که جزئی از معیارهای مورد استفاده برای تشخیص سندرم روده تحریک پذیر است مثل اسهال، کرامپهای شکمی و نفخ را نشان می‌دهد. از این رو بنظر می‌رسد بررسی بیمارانی که تحت عنوان سندرم روده تحریک پذیر درمان می‌شوند از نظر نوع آنتیپیک بیماری سلیاک ضروری باشد چرا که احتمال تشخیص اشتباه این بیماران بر اساس معیارهای فعلی وجود دارد. در مطالعاتی که در ایران انجام شده است شیوع به نسبت بالای بیماری سلیاک در افرادی که تشخیص سندرم روده تحریک پذیر داشتند مشاهده شده است (۲۹). مطالعه‌ای روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر و ۱۰۵ نفر از بستگان درجه یک بدون علامت آنها از نظر وجود یا عدم وجود بیماری سلیاک انجام شد (۳۰). در ۱۲ نفر از ۱۰۵ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر،

آزمون آنتی‌بادی ضد اندومیزوم مثبت و یافته‌های بافت‌شناسی آنها منطبق با بیماری سلیاک بود (دو نفر Marsh II و ۹ نفر Marsh III). نکته جالب توجه این بود که سه مورد فقط با اسهال بوده، چهار مورد فقط با یبوست و پنج مورد بصورت متناوب با اسهال و یبوست همراه بود. فقط ۱۱ نفر از ۱۲ بیمار قبول کردند که رژیم فاقد گلوتن را شش ماه رعایت کنند، بعد از شش ماه، سه بیمار بطور کامل بهبود یافته بودند و هشت بیمار دیگر نیز پاسخ قابل قبول نشان داده بودند (۳۰). با توجه به آسیب وارده به پرزهای روده باریک در بیماران سلیاکی و از بین رفتن این پرزها و مسطح شدن مخاط روده باریک جذب مواد در این بیماران دچار اختلال می‌شود و در نتیجه علائم مرتبط با سوء جذب مواد غذایی مثل اسهال مزمن، خستگی، اسهال چرب، اختلال رشد، خستگی و نفخ، اختلال در جذب آهن و کلسیم در این بیماران شایع است.

اسهال مزمن

با توجه به این که در بیماران سلیاکی که در سالهای قبل تشخیص داده می‌شدند اسهال مزمن یکی از تظاهرات اصلی بود، لزوم غربالگری بیماران مبتلا به اسهال مزمن از نظر بیماری سلیاک مورد سوال بود. براین اساس مطالعه‌ای بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به اسهال مزمن (بدون خون) انجام شد (۳۱) در ۲۰ بیمار Iga EMA مثبت بود که ۱۹ نفر (۱۹٪) از آنها تشخیص سلیاک داشتند. شایع‌ترین علائم بالینی در این بیماران سلیاکی عبارت بودند از درد شکم، نفخ و کاهش وزن. در این بیماران نیز مثل بیماران دیابتی شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی آنمی فقر آهن بود (۶۰٪). بعد از شش ماه رعایت رژیم فاقد گلوتن ۱۵ نفر (۷۵٪) از این بیماران پاسخ بالینی و آزمایشگاهی کاملی دادند، ۱۵٪ پاسخ خوب (چهار یا کمتر از چهار مورد اجابت مزاج) و یک بیمار پاسخ نسبتاً مناسب (پنج تا شش مورد اجابت مزاج) دادند. دسترسی به یک بیمار نیز امکان نداشت. در واقع سلیاک بعنوان شایع‌ترین علت اسهال مزمن (غیرخونی) در ایران می‌باشد. در حال حاضر اسهال در کمتر از ۵۰٪ بیماران سلیاکی در زمان تظاهر بیماری دیده می‌شود که در مقایسه با ۱۰۰٪ بیماران در سال ۱۹۶۰ نصف شده است. ۳۳ این آمار با افزایش قابل توجه در تشخیص بیماران بدون علامت در سالهای اخیر قابل توجیه است. یک مطالعه مورد-شاهدی در سال ۲۰۰۵ نشان داد که ۶/۵٪ کودکان مبتلا به اسهال و ۰/۸٪ کودکان سالم گروه شاهد، مبتلا به بیماری سلیاک بودند (۳۲). این نتایج نشان دهنده شیوع بالای بیماری سلیاک در مبتلایان به اسهال و همینطور تایید شیوع حدود ۱٪ آن در جمعیت عادی می‌باشد. از طرف دیگر، مطالعه‌ای که در شمال شرق کشور در ۱۹۳ فرد بزرگسال مبتلا به سلیاک انجام شده، نشان داد که تظاهرات غیر اسهالی مثل درد شکم، آنمی و اختلالات استخوانی شایع‌ترین تظاهرات بیماری سلیاک در این منطقه می‌باشد (۳۳).

آنمی فقر آهن

انتهای حساس به گلوتن در ۱۴/۶٪ از افرادی که کم خونی فقر آهن با منشاء نامشخص داشتند دیده شده است (۳۴) و این میزان در مقایسه با جمعیت عمومی بسیار بالا است. حدود نیمی از بیماران سلیاکی از فقر آهن رنج می‌برند (۷). در واقع همانطور که بررسی بیماران سلیاکی از نظر میزان آهن آنها و مصرف مکمل های آهن در صورت

فقر آهن ضروری است، بررسی افراد مبتلا به کم خونی فقر آهن با علت نامشخص، از نظر بیماری سلیاک هم ضروری به نظر می‌رسد.

استئوپنی و استئوپروز

استئوپنی و استئوپروز از عوارض شناخته شده و شایع بیماری سلیاک هستند که می‌تواند ناشی از اختلال در جذب کلسیم در این بیماران باشد. شیوع ۵۵ درصدی استئوپنی و ۳۶ درصدی استئوپروز در بیماران سلیاکی گزارش شده و غربالگری بیماران سلیاکی از نظر وجود استئوپروز توصیه شده است (۳۵). از طرف دیگر مطالعه دیگری نشان داده که شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به پوکی استخوان آنقدر بالا نیست که این غربالگری را توجیه کند. در عین حال نویسندگان این مقاله توصیه کرده‌اند که افراد مبتلا به استئوپروز که علائم دیگری به نفع بیماری سلیاک، مثل کم خونی فقر آهن یا آفت مکرر دهانی و... دارند از نظر ابتلا به بیماری سلیاک ارزیابی شوند (۳۶).

بارداری

منارک دیررس، منوپوز زودرس، نازائی و سقط مکرر به عنوان علایم سلیاک، در برخی مطالعات گزارش شده است. مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۶ شیوع نازائی را ۴/۱٪ (۳۷) و مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۹ شیوع ۳/۰۲٪ در بیماران سلیاکی گزارش کرده‌اند (۳۸). در ایران در یک مطالعه مورد-شاهدی، از هر ۱۲۵ فرد مبتلا به ناباروری اولیه فقط سه مورد از نظر آزمون tTGAb مثبت بود که گزارش پاتولوژی این سه نفر شامل دو مورد Marsh I و یک مورد Marsh II بود و هیچکدام از این بیماران علامتی به نفع سلیاک نداشتند. گرچه نویسندگان این مقاله با توجه به عدم پیدا کردن اختلاف معنی‌دار نتوانستند با قاطعیت غربالگری بیماران مبتلا به نازایی از نظر سلیاک را توصیه کنند، ولی ضمن توصیه به انجام مطالعات بزرگتر، اضافه کرده‌اند که منطقی به نظر می‌رسد که در بیماران با ناباروری اولیه که علائمی مثل آنمی فقر آهن یا اسهال مزمن دارند به فکر بیماری سلیاک نیز باشیم (۳۹). مطالعه مورد-شاهدی دیگری که در سال ۲۰۱۱ و با همکاری ۱۰۰ زوج نابارور بدون علت شناخته شده و ۲۰۰ زوج بارور انجام شد نشان داد که شیوع بیماری سلیاک در زوج‌های نابارور نسبت به زوج‌های بارور بیشتر است و شانس وجود بیماری سلیاک در زوج‌های نابارور نسبت به زوج‌های بارور بیش از ۲ برابر است (۴۰). با این حال هنوز در مورد وجود ارتباط بین بیماری سلیاک و ناباروری اتفاق نظر وجود ندارد. مطالعه‌ای که با استفاده از اطلاعات کوهورت مبتنی بر جمعیت سوئد در سال ۲۰۱۰ انجام شد نشان داد که زنان مبتلا به بیماری سلیاک، باروری طبیعی دارند و فقط در طول ۲ سال قبل از تشخیص بیماری سلیاک باروری آنها کاهش می‌یابد (۴۱).

عوارض عصبی

گزارش‌های فراوانی در مورد ارتباط بیماری سلیاک و بیماری‌های اعصاب و روان مثل آتاکسی مخچه‌ای، نوروپاتی محیطی، صرع، فراموشی و افسردگی وجود دارد. اگرچه مطالعه‌های اولیه، درگیری سیستم عصبی را به عنوان عارضه بیماری سلیاک تشخیص داده نشده ذکر کرده‌اند ولی مطالعه‌هایی که اخیراً انجام شده نشان داده که طیف

وسیعی از سندروم های نورولوژیک ممکن است به عنوان تظاهرات خارج روده‌ای حساسیت به گلوتن با یا بدون پاتولوژی روده‌ای باشند. سندرومی که شامل کلسیفیکاسیون اکسیپیتال، صرع و بیماری سلیاک است بطور مشخص در بیماران ایتالیایی تعریف شده است و به نظر می‌رسد صرع یکی از تظاهرات در بیماری های اتوایمیون مثل سلیاک باشد. در مطالعه‌ای که توسط بخش نورولوژی بیمارستان شریعتی و مرکز تحقیقات گوارش و کبد انجام شد، از ۳۶۰ بیماری که با تشخیص صرع به درمانگاه نورولوژی مراجعه کرده بودند پنج مورد آزمون tTG مثبت داشتند که از این پنج نفر فقط سه نفر حاضر به آندوسکوپی شدند. نتایج بیوپسی دئودنوم این بیماران نیز منطبق با بیماری سلیاک نبود. از ایرادات احتمالی به این مطالعه، نمونه‌گیری از بیماران مبتلا به صرع بود که بیماری آنها با دارو کنترل شده بود در حالیکه بهتر بود بیمارانی که مقاوم به درمان دارویی بودند وارد مطالعه می‌شدند. از طرف دیگر، بهتر بود در این مطالعه IgG Anti-tTG بررسی می‌شد.

بدخیمی‌ها

در بیماران سلیاکی بروز انواع خاصی از سرطان‌ها افزایش می‌یابد. مطالعات قبلی نشان‌دهنده افزایش ۱۰ برابری خطر لنفوم غیرهاچکین در بیماران سلیاکی بود. ولی مطالعات جدیدتر نشان می‌دهد که خطر کلی لنفوم غیرهاچکین بسیار کمتر از آن چیزی است که قبلا تصور می‌شد. به نظر می‌رسد رعایت دقیق رژیم فاقد گلوتن تاثیر مهمی در کاهش خطر ایجاد این نوع لنفوم در بیماران سلیاکی دارد. از طرف دیگر، مطالعات نشان می‌دهند که بروز این لنفوم‌ها بیشتر در بیمارانی است که مبتلا به سلیاک مقاوم به درمان هستند. از میان بدخیمی های گوارشی نیز بیشترین میزان افزایش خطر مربوط به آدنوکارسینوم روده کوچک است. مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیتی که در کشور سوئد و با پیگیری ۱۲۰۰۰ نفر بیمار مبتلا به سلیاک یا درماتیت هرپتی فرم انجام شد، نشان داد که خطر کلی سرطان فقط بطور متوسطی در بزرگسالی افزایش می‌یابد و در کودکی و نوجوانی افزایشی را نشان نمی‌دهد و البته خطر نسبی مشاهده شده در این مطالعه با وجود افزایش اندک، نسبت به نتایج مطالعات قبلی پایین تر بوده است (۴۲).

امید به زندگی و مرگ و میر در بیماران سلیاکی

مساله افزایش میزان مرگ و میر در بیماران سلیاکی هنوز مشخص نیست و نتایج مطالعات مختلف در این زمینه یکسان نبوده است. بنظر می‌رسد میزان مرگ و میر در این بیماران به سن بیماران در زمان تشخیص و نوع علامت بالینی موجود، میزان رعایت رژیم فاقد گلوتن و خود بیمار سلیاکی بستگی دارد (۴۳). همچنین این نظریه مطرح شده است، که میزان گلوتن مصرف شده قبل از تشخیص بیماری سلیاک می‌تواند در ایجاد عوارض و در نتیجه افزایش میزان مرگ و میر تاثیر داشته باشد (۴۴). برخی مطالعات نشان داده‌اند که تفاوتی در میزان مرگ و میر بین جمعیت عمومی و بیماران سلیاکی تشخیص داده نشده وجود ندارد (۴۵، ۴۶)، در حالیکه نتایج یک مطالعه کوهورت در آمریکا نشان می‌دهد که سلیاک تشخیص داده نشده حدود ۴ برابر خطر مرگ را افزایش می‌دهد (۴۷). این نتیجه اهمیت تشخیص به موقع بیماری سلیاک را بیش از پیش خاطر نشان کرده بود. بطور کلی

می‌توان گفت که بیماری سلیاک باعث کاهش طول عمر افراد نمی‌شود و بیشتر بر روی کیفیت زندگی بیماران تاثیر می‌گذارد و با تشخیص درست و در اختیار گذاشتن مواد غذایی فاقد گلوتن به بیماران می‌توان در رفع علائم و عوارض این بیماری کمک شایانی کرد. تشخیص به موقع بیماری سلیاک و اشتباه نگرفتن آن با سایر بیماری‌هایی که علائم مشابه به سلیاک دارند، اهمیت زیادی در افزایش کیفیت زندگی بیماران دارد.

کنترل و درمان بیماری

رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن برای تمام عمر، درمان بیماری سلیاک است. توصیه می‌شود که در ابتدا رژیم با لاکتوز پایین رعایت شود و در صورت لزوم مکمل‌هایی مثل کلسیم و آهن و فولات به رژیم اضافه شود. به نظر می‌رسد تشویق بیمار به مشارکت در انجمن‌های محلی و کشوری سلیاک در رعایت بهتر رژیم کمک کننده باشد. بطور معمول در صورت تشخیص صحیح و رعایت دقیق رژیم، ۷۰٪ بیماران بهبود بالینی در عرض دو هفته و به تقریب در همه آنها بعد از شش هفته بوجود می‌آید. آزمون‌های سرولوژیک در طول شش تا چهار هفته بهبود می‌یابند در حالیکه یافته‌های پاتولوژیک امکان دارد تا دو سال باقی بمانند. غذاهای مجاز فاقد گلوتن در رژیم غذایی بیماران سلیاکی عبارتند از گوشت، ماهی، تخم‌مرغ، جو دوسر، میوه‌ها، شیر و پنیر، لوبیا، گندم سیاه، سیب‌زمینی، سویا، برنج، ذرت، ذرت خوشه‌ای، ارزن. در اغلب کشورهای پیشرفته این درمان از طریق استفاده از غلاتی که گلوتن ندارند، مثل برنج، و تهیه مواد غذایی خوش طعم فاقد گلوتن که از نظر اقتصادی نیز قابل تهیه باشند، بخوبی انجام می‌شود. متأسفانه این مساله در اغلب کشورهای در حال توسعه از جمله کشور ما حل نشده است، از این رو رعایت این رژیم برای بیماران سلیاکی کشور ما بسیار سخت می‌باشد. به ویژه که گندم در کشور ما و بسیاری از کشورهای در حال توسعه ماده غذایی غالب بسیاری از مردم می‌باشد.

غیر از رژیم فاقد گلوتن، درمانهای غیر رژیمی دیگری که در مرحله پژوهش هستند عبارتند از (۴۸):

- ✓ مصرف اندوپپتیدازهای^۱ دهانی برای هضم پپتیدهای گلیادین
- ✓ جلوگیری از جدا شدن گروه آمیدی گلوتن یا باند شدن پپتیدها به HLA DQ2 از طریق مسدود کردن پپتیدها
- ✓ ایمن سازی از طریق مواجهه سیستمیک به پپتیدهای غالب ایمنی^۲ گلیادین
- ✓ تنظیم سیستم ایمنی از طریق آنتی بادیه‌های مونوکلونال

^۱ Endopeptidases

^۲ Immunodominant

حساسیت به گندم در غیاب سلیاک (NCGS)

علاوه بر حساسیت به (پروتئین های) گندم و بیماری سلیاک، اصطلاح "حساسیت به گلوتن در غیاب سلیاک" یا "حساسیت به گلوتن غیر سلیاکی" توجه محققین را به خود جلب نموده است. تشخیص حساسیت به گلوتن در غیاب سلیاک بعد از بیماری سلیاک که بعنوان تشخیص اصلی در تعدادی از بیماران مبتلا به سندروم روده تحریک پذیر مطرح شده است، محدوده بیماری سندرم روده تحریک پذیر را باریک تر کرده است. علاوه بر این اصطلاح ها، تعاریف دیگری شامل حساسیت به گندم غیر سلیاکی، حساسیت به پروتئین گندم (یکی از چهار گروه پروتئین موجود در گندم) و یا حتی حساسیت به کربوهیدرات های گندم، شامل مونو، دی، الیگو ساکاریدها و قندهای الکلی قابل تخمیر^۱ گندم هم در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر مطرح شده است و اغلب این بیماران از رعایت رژیم های بدون گندم و یا با قند الکلی قابل تخمیر پایین سود می برند. واکنش بدن در این موارد به طور معمول بصورت تولید آنتی بادی توسط سیستم ایمنی بدن می باشد. این واکنش اغلب کوتاه مدت بوده و آسیب جدی به بافت های بدن وارد نمی کند، اگرچه به ندرت باعث واکنش آنافیلاکتیک هم می شود. هنوز تعریف دقیقی از این بیماری ارائه نشده ولی در مقایسه با بیماری سلیاک که حساسیت به گلوتن به همراه آسیب روده ای است، این افراد گروهی از بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر هستند که به گلوتن حساسیت دارند و با مصرف گندم علایمی شبیه بیماری سلیاک نشان می دهند. با این تفاوت که این بیماری اتوایمیون نبوده و باعث ایجاد آسیب روده ای نمی شود. علایم سندرم آنها ۶ ماه بعد از رعایت رژیم بدون گلوتن بهبود می یابد و بعد از قطع این رژیم علایم سندرم روده تحریک پذیر دوباره ظاهر می شود. در یک کارآزمایی بالینی، تعداد قابل توجهی از افراد مبتلا به سندروم روده تحریک پذیر، حساسیت به گلوتن داشتند. بررسی و تعیین وضعیت حساسیت به گلوتن در بیماران مشکوک به سندرم روده تحریک پذیر حتی در صورت منفی بودن آزمون های آزمایشگاهی و پاتولوژی، باید جزء نخستین رویکردها باشد. علاوه بر این در صورت عدم بهبودی با رژیم فاقد گلوتن، در قدم بعدی رژیم بدون سایر کربوهیدرات ها می تواند برای بیمار در نظر گرفته شود (۴۹).

بحث

برای سالها تصور می شد که بیماری سلیاک یا انتروپاتی حساس به گلوتن بیماری ویژه مردم اروپاست و در سایر نقاط جهان بیماری نادری است. دسترسی به آزمون های سرولوژیک حساس و با ویژگی بالا برای بیماری سلیاک در طول سه دهه گذشته اطلاعات بالینی و اپیدمیولوژیک ما را از بیماری سلیاک تغییر داده است. براساس اطلاعات بدست آمده جامعه پزشکی ایران هم در گذشته نه چندان دور، بدلیل نبود اطلاعات کافی و شک بالینی پایین برای تشخیص بیماری سلیاک، این بیماری را به عنوان بیماری نادری می پنداشتند، تا حدی که در برخی منابع حتی بعنوان تشخیص های افتراقی سندرم سوءجذب در ایران نیز ذکر نشده است. با این وجود، بررسی های اپیدمیولوژیکی انجام شده حاکی از این است که این بیماری در شمال و جنوب آمریکا، شمال آفریقا و آسیای

¹ Fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAPs)

جنوب غربی و در هند و کشورهای خاورمیانه، از جمله ایران بیماری شایعی است (۵۰، ۵۱). طی چند سال اخیر نه تنها بیماری سلیاک از یک بیماری ناشایع بعنوان بیماری شایع معرفی شده بلکه این تصور که سلیاک بیماری خاص کودکان است نیز از بین رفته است. امروزه مشخص شده که شروع بیماری ممکن است در هر سنی اتفاق بیافتد و امکان دارد در بخش قابل توجهی از بیماران بعد از مدت‌ها که بیماری بصورت خاموش است در دوره بلوغ تشخیص داده شود (۵۲). مطالعات غربالگری مختلف در اغلب کشورها از جمله کشور ما ایران نشان داده که وضعیت شناخت ما از شیوع بیماری سلیاک مثل کوه یخ می‌باشد و این بدان معناست که نه تنها قسمت اعظم بیماران سلیاکی ناشناخته می‌مانند، بلکه علی‌رغم افزایش هر ساله موارد تشخیص سلیاک، تاخیر قابل توجهی در تشخیص این بیماران وجود دارد. یک مطالعه در انگلیس متوسط تاخیر ۴/۹ سال را در تشخیص این بیماری ذکر کرده و اشاره کرده است که ۱۴٪ این بیماران سابقه آندوسکوپی قبلی بدون بیوپسی دئودنوم را داشته‌اند. همچنین مطالعه ای که اخیراً در سوئد انجام شده نشان داده که متوسط مدت تاخیر در تشخیص بیماری سلیاک بعد از بروز نخستین علامت ۹/۷ سال و بعد از نخستین مراجعه به پزشک ۵/۸ سال می‌باشد (۵۳). بطور طبیعی این مدت در افرادی که بیماری نهفته دارند طولانی‌تر می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که تظاهر بیماری سلیاک با علائم غیر اختصاصی یا بدون علائم به اندازه اروپا در کشورهای خاورمیانه نیز شایع می‌باشد. مطالعه‌ای که در ایتالیا انجام شده نشان داده که نسبت بیمارانی که از طریق بالینی و آنهایی که توسط غربالگری تشخیص داده شده‌اند یک به هفت می‌باشد (۵۴). با توجه به مطالب ذکر شده در مورد تاخیر در تشخیص بیماری سلیاک و اینکه در حال حاضر تعداد قابل توجهی از بیماران سلیاکی ویژگی‌های بالینی یا عملکردی تبیین این بیماری را ندارند. لزوم توجه بیشتر پزشکان برای بررسی بیماران مشکوک از نظر بیماری سلیاک بیش از پیش حس می‌شود. بیماران با خطر بالا (برای مثال افراد مبتلا به بیماری‌های اتوایمیون یا با علائم سندرم روده تحریک پذیر یا آنمی فقر آهن و غیره) باید در ابتدا با استفاده از آزمون‌های سرولوژیک مورد ارزیابی قرار گیرند و در صورت مثبت بودن آزمون، تأیید بافت‌شناسی از طریق بیوپسی قسمت دوم دئودنوم صورت گیرد. اهمیت تشخیص به موقع بیماری از دو نظر قابل توجه است: در بیماران دارای علائم بالینی، علامت‌ها با رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن برطرف می‌شوند و در نتیجه کیفیت زندگی بیماران بهبود می‌یابد. بعلاوه، عوارض بیماری که مرتبط با سوء تغذیه است کاهش می‌یابد یا برطرف می‌شود. از طرف دیگر نشان داده شده است که خطر ابتلا بیماران سلیاکی به بیماری‌های اتوایمیون و لنفوم‌های روده‌ای در ارتباط با طول مدت تماس آنها با گلوتن است. از اینرو تشخیص سریع سلیاک برای به حداقل رساندن عوارض آن ضروری است.

از اولویت‌های پژوهشی سلیاک در کشور ما راه اندازی نظام جامع ثبت بیمارانی سلیاکی است. بدیهی است دستیابی به این مهم مستلزم همکاری جمعی پزشکان و بیماران و همینطور وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی است. با توجه به سیاستهای وزارت بهداشت، و با موافقت و همکاری معاونت تحقیقات و فن‌آوری مراحل اولیه ایجاد چنین نظام جامعی در گروه سلیاک پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران تکمیل شده است. در این راستا گروه پژوهشی سلیاک در صدد است با امضای تفاهم‌نامه‌های همکاری با دانشگاه‌های کشور با همکاری این دانشگاه‌ها پوشش قابل توجهی را برای این نظام ثبت تامین کند. اولویت بعدی برای بیماران سلیاکی

دسترسی آسان تر به رژیم غذایی فاقد گلوتن بعنوان تنها درمان موجود برای این بیماری است. خوشبختانه در حال حاضر گروه‌های پژوهشی موجود در دانشگاه‌های کشور نخست در جهت اطلاع‌رسانی بهتر به بیماران و پزشکان محترم در حال فعالیت بوده و دوم با برخی از افراد و شرکتهایی که می‌توانند در تهیه مواد غذایی فاقد گلوتن موثر باشند ارتباط‌هایی را ایجاد نموده‌اند و لذا روند تشخیص و کنترل بیماری در حال بهبود می‌باشد. امیدواریم با اطلاع‌رسانی بهتر و با همکاری دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور با ایجاد نظام ثبت جامع بیماران سلیاک و دسترسی دقیق‌تر به آمار این بیماران، تسهیلات بیشتر و هدفمندتری در اختیار این بیماران قرار بگیرد.

منابع

1. Furon R. *Manual de Prehistoire Generale*. Paris: Payor, 1958.
2. Golley S, Corsini N, Topping D, et al. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public health nutr* 2015;18:490-9.
3. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, et al. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig Liver Dis* 2004;36:694-7.
4. Gee S, Herter CA, Dicke WK. On the celiac disease. *St Bart Hosp Rep* 1888;24:17-20.
5. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:204-13.
6. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:475-8.
7. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1181-6.
8. Khoshnia M, Pourshams A, Mohammadkhani A, et al. Celiac disease in gonbad-kavoos. *Govareh* 2012;10:131-3.
9. Saberi-Firouzi M, Omrani GR, Nejabat M, et al. Prevalence of celiac disease in Shiraz, southern Iran. *Saudi J Gastroenterol* 2008;14:135-8.
10. Dehghani SM, Haghghat M, Mobayen A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Iranian school children. *Ann Saudi Med* 2013;33:159-61.
11. Ali Bahari M, Mehrbod Karimi M, Ismail Sanei-Moghaddam M, Farzad Firouzi M. Prevalence of celiac disease among blood donors in Sistan and Balouchestan Province, Southeastern Iran. *Arch Iran Med* 2010;13:301-5.
12. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
13. Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:61-5.
14. Tighe MR, Ciclitira PJ. The implications of recent advances in coeliac disease. *Acta paediatrica* 1993;82:805-10.
15. Bahari A, Izadi S, Karimi M, et al. HLA-DQ2 and HLA-DQ8 Genotyping in a Sample of Iranian Celiac Patients and Their First-Degree Relatives. *Govareh* 2014;18:242-5.
16. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:6302-8.
17. Rahmati A, Shakeri R, Sohrabi M, et al. Correlation of tissue transglutaminase antibody with duodenal histologic marsh grading. *Middle East J Dig Dis* 2014;6:131-6.
18. Walker-Smith JA, Murch S. *Coeliac disease: Medical College of Saint Bartholomew's Hospital, London, England, Audio Visual Teaching Department; 1975.*

19. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol* 2006;12:6546-50.
20. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.
21. Vitoria JC, Castano L, Rica I, et al. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:47-52.
22. Shahbazkhani B, Faezi T, Akbari MR, et al. Coeliac disease in Iranian type I diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004;36:191-4.
23. Tanure MG, Silva IN, Bahia M, Penna FJ. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:155-9.
24. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis* 2010;42:620-3.
25. Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C, et al. High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2574-5.
26. Michaëlsson G, Gerdén B, Ottosson M, et al. Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* 1993;129:667-73.
27. Zamani F, Alizadeh S, Amiri A, et al. Psoriasis and coeliac disease: is there any relationship? *Acta Derm Venereol* 2010;90:295-6.
28. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, et al. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol* 2009 17;9:44.
29. Bakhshipour A, Nezam SK, Zakeri Z, et al. Coeliac disease in irritable bowel syndrome (Rome III) in Southeast Iran. *Arab J Gastroenterol* 2012;13:24-7.
30. Shahbazkhani B, Foorotan M, Merat S, et al. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 15;18:231-5.
31. Shahbazkhani B, Mohamadnejad M, Malekzadeh R, et al. Coeliac disease is the most common cause of chronic diarrhoea in Iran. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:665-8.
32. Imanzadeh F, Sayyari AA, Yaghoobi M, et al. Celiac disease in children with diarrhea is more frequent than previously suspected. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:309-11.
33. Ganji A, Esmailzadeh A, Aafzal Aghayee M, et al. The clinical presentation of celiac disease: experiences from northeastern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2014;6:93-7.
34. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008;14:7381-5.
35. Ganji A, Esmailzadeh A, Hatf M. Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis in Patients with Celiac Disease in Northeastern Iran. *Govareh* 2012;16:223-7.
36. Shahbazkhani B, Aletaha N, Khonche A, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in adult idiopathic osteoporosis? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8:140-5.
37. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, et al. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996;39:382-4.
38. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999;14:2759-61.
39. FROOTAN M, Al-Yasin A, FROOTAN M, et al. Prevalence of Celiac Disease in Unexplained Infertility
40. in Shariati Hospital, Tehran, Iran. *MEJDD* 2009; 1:12-15
41. Khoshbaten M, Rostami Nejad M, Farzady L, et al. Fertility disorder associated with celiac disease in males and females: fact or fiction? *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1308-12
42. Zugna D, Richiardi L, Akre O, et al. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut* 2010;59:1471-5.
43. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.

44. Biagi F, Corazza GR. Do different patients with coeliac disease have different mortality rates? *Gut* 2015;64:1187-8.
45. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:158-62.
46. Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, et al. Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2010;139:763-9.
47. Canavan C, Logan RF, Khaw KT, West J. No difference in mortality in undetected coeliac disease compared with the general population: a UK cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1012-9.
48. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.
49. Woodward J. Coeliac disease. *Medicine* 2011;39:173-7.
50. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 2015;7:4542-54.
51. Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:492-8.
52. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Digestive diseases* 2015;33:141-6.
53. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002;78:31-3.
54. Norstrom F, Lindholm L, Sandstrom O, et al. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC gastroenterology* 2011;11:118.
55. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996;412:29-35.