Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services
Vol. 37, No. 6, Feb. – Mar. 2016, Pages: 26-31

The Diagnostic Value of HLA DQ2 and HLA DQ8 Alleles in Children with Celiac Disease

Mandana Rafeey[1], Hadi Kyanvar[1], Robabeh Ghergherehchi[1*], Morteza Bonyadi[1], Amir Taher Eftekharsadat[2], Shahsanam Gheibi[3], Mina Emamipour[4]

[1]Pediatric Health Research Center, Department of Pediatric, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2]Department of Pathology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3]Department of Pediatric, School of Medicine, Uremia University of Medical Sciences, Uremia, Iran
[4]Department of Internal Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 5 Aug, 2014 Accepted: 31 Aug, 2014

Abstract

Background & Objectives: Celiac disease is an autoimmune disorder with genetic background. Quantitative information about the frequency of HLA gene associated with celiac disease in children is available in the North-West of Iran. The aim of this study was to determine clinical utility of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 alleles in children with celiac disease.

Materials and Methods: HLA-DQ2 and -DQ8 typing was carried out in 56 patients with gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, growth failure, diarrhea , vomiting and constipation in those who were admitted to gastroenterology and endocrinology outpatient clinics of Children's Hospital. Twenty six children diagnosed celiac disease on the basis of clinical symptoms, serological investigations and according to European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGHAN) criteria were compared at the end results were compared with 30 normal persons without celiac disease.

Results: HLA-DQ2 was identified in 92.3% patients, and 20% control group ($P \leq 0.0001$) and HLA-DQ8 was identified in 11.53% patients and 6.66% of control group ($P=0.59$). HLA-DQ8 occurred more often in HLA-DQ2-negative patients compared to HLA-DQ2-positive patients. Sensitivity and specificity of HLADQ2 in diagnosis of celiac disease were 92% and 80% respectively. Sensitivity and specificity of HLADQ8 were 11% and 97% respectively.

Conclusions: Presence of celiac disease in pediatric population of the North-West of Iran had positive correlation of HLADQ2, but didn't with HLADQ8. The evaluation of HLA-DQ2/DQ8 haplotype confirms the genetic predisposition to Celiac Disease in subjects with the disease diagnosed previously on the basis of clinical symptoms, serological tests or intestinal biopsy.

Keywords: Celiac Disease, HLA-DQ2, HLA-DQ8, Pediatric, FTT

***Corresponding author**
E-mail: ghergherehchir@tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

ارزش تشخیصی HLA-DQ8 و HLA-DQ2 در کودکان مبتلا به سلیاک

ماندانا رفیعی[۱]، هادی کیانور[۱]، ربابه قرقره چی[۱*]، مرتضی بنیادی[۱]، امیرطاهر افتخار السادات[۲]، شاه صنم غیبی[۳]، مینا امامی پور[۴]

[۱]مرکزتحقیقات سلامت کودکان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲]گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۳]گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه،ایران
[۴]گروه بیماری های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۵/۱۴ پذیرش: ۹۳/۶/۹

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری سلیاک یک اختلال اتوایمیون با زمینه ژنتیک می‌باشد. اطلاعات کمی در مورد فراوانی ژن‌های مربوط به HLA در زمینه بیماری سلیاک در کودکان شمال غرب کشور ایران در دسترس می‌باشد و هدف از مطالعه بررسی ارزش تشخیصی آلل‌های HLADQ2 و HLADQ8 درکودکان مبتلا به سلیاک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: بررسی فراوانی آلل‌های HLA-DQ2 و8 –DQ در ۵۶ کودک که با علایم گوارشی از قبیل درد شکم، نارسائی رشد، اسهال، استفراغ، یبوست و ... به درمانگاه های گوارش و غدد بیمارستان کودکان مراجعه کرده بودند انجام شد. از این تعداد ۲۶ کودک مبتلا به سلیاک بر اساس علائم بالینی و سرولوژی وکرایتریاهای سیستم امتیازدهی ESPGHAN، با ۳۰ کودک که از نظر بیماری سلیاک منفی بودند مقایسه شد.

یافته‌ها: HLA-DQ2 در ۹۲/۳ درصد بیماران سلیاکی و ۲۰ درصد گروه کنترل مشاهده شد (P≤۰/۰۰۱) و HLA-DQ8 در ۱۱/۵۳ درصد بیماران سلیاکی و ۶/۶۶ درصد گروه کنترل مشاهده شد (P=۰/۵۹). در اغلب افراد با HLADQ2 منفی، HLA-DQ8 مثبت بود. در این بررسی حساسیت HLA-DQ2 در تشخیص بیماری سلیاک ۹۲ درصد و اختصاصیت آن ۸۰ درصد، حساسیت HLA-DQ8 ۱۱ درصد و اختصاصیت آن ۹۷ درصد محاسبه گردید.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های مطالعه می‌توان گفت که در جمعیت کودکان مبتلا به سلیاک در شمال غرب کشور ایران، HLA-DQ2 ارتباط واضح و قوی با بیماری سلیاک دارد و لی این مسئله در مورد HLA-DQ8 صادق نیست و نهایتاً استفاده از HLA تایپینگ به عنوان یک فاکتور مستعد کننده در ابتلا به بیماری سلیاک علاوه بر علائم بالینی وسرولوژی قابل طرح می‌باشد.

کلید واژه‌ها: بیماری سلیاک، HLADQ2، HLADQ8، کودک، اختلال رشد

*ایمیل نویسنده رابط: ghergherehchir@tbzmed.ac.ir

مقدمه

بیماری سلیاک (CD) یک اختلال شایع خودایمنی می‌باشد. بیماری سلیاک درمان‌نشده می‌تواند منجر به عوارض جدی گردد. تخمین زده می‌شود که تنها ۱۵-۱۰ درصد بیماران مبتلا به درستی تشخیص داده شده و تحت درمان و مراقبت قرار می‌گیرند (۱). مطالعات نشان‌داده که تظاهر بیماری سلیاک با علائم غیراختصاصی است و بیماری در کشورهای خاورمیانه هم به اندازه اروپا شایع می‌باشد (۳و۲). در مطالعه قرقره چی و همکاران شیوع بیماری سلیاک در کودکان کوتاه قد بدون علایم گوارشی ۲/۵ درصد بود که نسبت به جمعیت معمول جامعه ایران بیشتر است (۴). به نظر می‌رسد بیماری سلیاک با هاپلوتایپ‌های HLA-DQ2 (آلل‌های DQA105/DQB102) و HLA–DQ8 (آلل‌های DQA103/DQB10302) ارتباط دارد

(۵). در سال ۲۰۱۲ انجمن اروپایی گاستروانترولوژی، هپاتولوژی و تغذیه کودکان (ESPGHAN) انجام آزمایشات ژنتیک بررسی هاپلوتایپ‌های HLA-DQ2 و HLA-DQ8 را به عنوان متد قابل انجام برای تشخیص بیماری سلیاک توصیه نمود (۶). هدف از این مطالعه تعیین فراوانی هاپلوتایپ‌های HLA-DQ2 و HLA-DQ8 در جمعیت شمال غرب کشور ایران بود و نیز مقایسه‌ای بین این بیماران مبتلا به سلیاک و جمعیت سالم صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی- مقطعی، ۵۶ کودک که با شکایت کاهش وزن، اختلال رشد، درد شکم، بی‌اشتهایی، خستگی، اسهال یا استفراغ و علایم گوارشی به درمانگاه‌های گوارش و غدد مرکز پزشکی کودکان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. طول مدت مطالعه ۱۹ ماه، از اول اردیبهشت سال ۱۳۹۱ لغایت آذرماه ۱۳۹۲ بود. از این تعداد ۲۶ بیمار که کرایتریاهای تشخیصی انجمن اروپایی گاستروانترولوژی، هپاتولوژی و تغذیه کودکان (ESPGHAN) را از نظر بیماری سلیاک پر می‌کردند به عنوان گروه مورد و ۳۰ کودک باقی‌مانده که علی‌رغم داشتن علایم گوارشی، بیماری سلیاک در مورد ایشان با توجه به کرایتریاهای ESPGHAN رد شده بود به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. در سیستم نمره‌دهی ESPGHAN برای تشخیص بیماری سلیاک ۴ آیتم به صورت ۱- نشانه‌های بالینی ۲-آنتی‌بادی‌ها، ۳- HLA و ۴- بیوپسی مورد بررسی قرار می‌گیرند که مجموع ۴ امتیاز برای تأیید تشخیص مورد نیاز است (۶). در این مطالعه هیچ‌گونه درمان اضافی و غیراصولی برای بیماران مورد بررسی صورت نگرفته است. ولی با این حال جهت انجام مطالعه از هر یک از بیماران، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ شد. تمام اطلاعات به کار رفته در مورد بیماران محرمانه ماند. شایان ذکر است که روش تحقیق به تأیید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است.

در فاصله موردیابی برای مطالعه تعداد ۵۶ کودک مراجعه‌کننده که از نظر علائم بالینی مشکوک به بیماری سلیاک بودند و تاکنون هیچ تشخیص بیماری سلیاک در خود و خانواده درجه یک نداشتند؛ وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه عدم رضایت والدین جهت شرکت در مطالعه و پیگیری بود. جهت تأیید بیماری سلیاک، علاوه بر معاینات بالینی و شرح‌حال کامل که به صورت پرسش‌نامه استاندارد تهیه شده بود، نمونه خون برای اندازه-گیری IgA and IgG anti-tissuetransglutaminase (TTG), IgA and IgG anti -endomysialantibodies (EMA) به آزمایشگاه رفرانس فرستاده شد. در صورتی که هر یک از آنتی بادی‌ها بالاتر از ۲۰ IU/ml بود، اندوسکوپی انجام شد. در صورت مثبت بودن پاتولوژی بر اساس طبقه‌بندی مارش (۷) تشخیص سلیاک تائید شد. با امتیازدهی به این ۵۶ نفر، تعداد ۲۶ نفر نمره ۴ و بالاتر را کسب نمودند که به عنوان گروه مورد و۳۰ نفر به عنوان که امتیاز کسب نکردند در گروه شاهد، قرار گرفتند. برای بررسی HLA تایپینگ خون‌گیری شد و نمونه در ظروف حاوی EDTA قرار گرفته به آزمایشگاه رفرانس ارسال و بعد از استخراج DNA به روش نمک اشباع، PCR برای آلل‌های (DQB10202 و DQA105) به عنوان HLADQ2 و HLADQ8 انجام شد. داده‌های به دست آمده از مطالعه به وسیله روش‌های آماری توصیفی (میانگین ± انحراف معیار و فراوانی، درصد و آزمون، Independent Samples T-test، آزمون کای دو و فیشر و نرمال بودن توزیع داده‌ها به وسیله کلموگروف اسمیرنف مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS20 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته و P-value کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی شد.

نتایج و یافته‌ها

در گروه مورد ۱۲ نفر (۴۶/۲ درصد) از بیماران مذکر و ۱۴ نفر (۵۳/۸ درصد) مونث بودند. در گروه کنترل هم ۱۴ نفر (۴۶/۷ درصد) از بیماران مذکر و ۱۶ نفر (۵۳/۳ درصد) مونث بودند. از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر جنس وجود نداشت (P=۰/۹۷). میانگین سن بیماران گروه مورد و کنترل به ترتیب ۳/۵۱±۷/۹ سال و ۳/۱۸±۷/۹۶ سال بود (P=۰/۹۴). میانگین وزن بیماران ۸/۱۱ ± ۲۱/۵۳ کیلوگرم بود که در محدوده ۸/۵ کیلوگرم تا ۴۰ کیلوگرم بودند؛ و میانگین قد بیماران ۱۸/۶۳±۱۱۹/۸۳ سانتی‌متر بود که در محدوده ۷۸ سانتی‌متر تا ۱۵۸ سانتی‌متر قرار داشت. میانگین وزن و قد گروه کنترل هم به‌ترتیب؛ ۷/۶ ± ۲۳/۱۲ کیلوگرم و ۲۱/۱ ± ۱۲۲/۵ سانتی‌متر بود که تفاوت معنی‌دار آماری از نظر قدی و وزنی بین دو گروه وجود نداشت (به ترتیب P=۰/۶۲ و P=۰/۱۱). ۱۰ نفر (۳۸/۵ درصد) از گروه مورد و ۱۰ نفر (۳۳/۳ درصد) از گروه کنترل آنمیک بودند و مقایسه آماری دو گروه از نظر آنمی معنی‌دار نبود (P=۰/۶۹). از نظر تعداد دفعات دفع مدفوع در هفته، برای بیماران شش گروه، ترتیب داده شد که نهایتاً وضعیت دفعی کمتر از ۱ تا ۲ بار در روز در ۲۴ نفر (۹۲/۳ درصد) بیماران مشاهده شد و موارد بالاتر از ۲-۱ بار در روز در ۲ نفر (۷/۷ درصد) بیماران مشاهده شد. از نظر تعداد دفعات دفع مدفوع در هفته برای بیماران شش گروه، ترتیب داده شد (تقسیم بندی بریستول)، که نهایتاً وضعیت دفعی کمتر از ۱ تا ۲ بار در روز در ۲۴ نفر (۹۲/۳ درصد) بیماران مشاهده شد و موارد بالاتر از ۲-۱ بار در روز در ۲ نفر (۷/۷ درصد) از بیماران مشاهده شد (۸). در بررسی گروه کنترل نیز از نظر آماری تفاوت معنی‌داری از نظر وضعیت تعداد دفعات و قوام مدفوع در هفته بر اساس معیار بریستول در مقایسه دو گروه وجود نداشت (P=۰/۵۹)(P=۰/۴۸). علایم بالینی بیماران طبق متغیرهای چک‌لیست بررسی شدند که در جدول ۱ مشاهده

می‌شود که اختلاف آماری معنی‌دار در بین متغیرهای مورد بررسی در این جدول بین گروه مورد و شاهد وجود نداشت. ۲۵ نفر (۹۶/۲ درصد) بیماران دارای سرولوژی مثبت و ۱ نفر (۳/۸ درصد) سرولوژی منفی داشتند. در ۲۱ نفر (۸۰/۸ درصد) گروه مورد پاتولوژی بر اساس کرایتریای مارش مثبت بود. در این مطالعه حساسیت HLA-DQ2 ؛ ۹۲ درصد و اختصاصیت آن ۸۰ درصد مشاهده شد؛ در مقابل حساسیت HLADQ8 ۱۱ درصد و اختصاصیت آن ۹۷ درصد محاسبه گردید (جدول ۲).

جدول ۱ :درصد علائم همراه بیماران مبتلا به سلیاک و گروه کنترل

علایم مثبت	بیماران سلیاکی n= ۳۰ (درصد) تعداد	بیماران گروه کنترل n= ۳۰ (درصد) تعداد	P
درد شکم	۲۲ (۷۳/۳)	۲۲ (۷۳/۳)	
نارسایی رشد	۱۹(۶۳/۳)	۱۵ (۵۰)	
از دست دادن وزن	۱۸ (۶۰/۰)	۱۵ (۵۰)	
بی‌اشتهایی	۱۴ (۴۶/۷)	۱۸ (۶۰)	
تحریک‌پذیری	۱۳ (۴۳/۳)	۱۴ (۴۶/۷)	
خستگی	۱۰ (۳۳/۳)	۸ (۲۶/۷)	
اسهال	۹ (۳۰/۰)	۶ (۲۰)	
دیستانسیون شکمی	۷ (۲۳/۳)	۲ (۶/۷)	
کمبود تمرکز	۴ (۱۳/۳)	۵ (۱۶/۷)	
استفراغ	۳ (۱۰/۰)	۱۰ (۳۳/۳)	
یبوست	۳ (۱۰/۰)	۶ (۲۰)	۰/۳۱

جدول۲: ارتباط انواع HLA با بیماری سلیاک

HLA		سلیاکی (n=۳۰)٪		گروه کنترل (n=۳۰) (درصد) تعداد	P	ارزش اخباری مثبت PPV	ارزش اخباری منفی NPV
DQ 2 کل	DQA105 یا DQB10201	۹۲/۳(۲۴)	مثبت	۲۰/۰(۶)	<۰/۰۰۱	۸۰/۰۰٪	۹۲/۳۰٪
		۷/۷(۲)	منفی	۸۰/۰(۲۴)			
	DQA105 و DQB10201	۵۳/۹(۱۴)	مثبت	۶/۷(۲)	<۰/۰۰۱	٪۸۷/۵	۷۰/۰۰٪
		۴۶/۱(۱۲)	منفی	۹۳/۷(۲۸)			
DQ8		۱۱/۵(۳)	مثبت	۶/۷(۲)	۰/۵۹	۶۰/۰۰٪	۵۴/۹۰٪
		۸۸/۵(۲۳)	منفی	۹۳/۳(۲۸)			

مقایسه موارد بیماری با گروه کنترل و مقدار P در جدول نشان داده شده است. همان‌طورکه در جدول ۲ مشاهده می‌شود بین DQB10201 و DQA105 (HLA-DQ2) در بیماران سلیاکی و گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری وجود دارد (P≤۰/۰۰۱). ولی HLA-DQ8 مثبت در میان گروه بیماران و گروه کنترل از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۵۹).

بحث

بیماری سلیاک یک اختلال شایع اتوایمیون می‌باشد اما فقط تعداد کمی از بیماران به درستی تشخیص داده می‌شوند زیرا فنوتیپ این بیماری گوناگون می‌باشد. نشانه‌های استاندارد معدی – روده‌ای به‌صورت (اسهال، یبوست، استفراغ، نفخ شکم، از دست دادن وزن و ...) در درصد کمی از بیماران دیده می‌شود و نشانه‌های خارج روده‌ای شامل کم‌خونی فقر آهن، کاهش تراکم استخوانی، درماتیت هرپتی‌فورم، خستگی مزمن، افسردگی، آمنوره می‌باشد (۷ و ۶ و ۱). متأسفانه بیماری سلیاک با نشانه‌های غیرتیپیک معمولاً تشخیص داده نمی‌شود. از طرفی بیماری درمان نشده منجر به عوارض جدی یا حتّی مرگبار می‌شود. پس بنابراین مهم است که بدانیم برای چه شخصی باید به موقع رژیم فاقد گلوتن را شروع کرد. در طی این مطالعه ما بر این شدیم تا فراوانی آلل‌های HLADQ2 وHLADQ8 را در کودکان ساکن در حوالی شمال غرب ایران را ارزیابی نماییم. هم‌چنین در این مطالعه شیوع آلل‌های HLADQ2 و HLADQ8 را نسبت به کودکان با علائم گوارشی ولی عدم ابتلا به بیماری سلیاک این منطقه سنجیدیم. طبق بررسی‌های آماری انجام یافته اختلاف آماری معنی‌دار در بین متغیرهای مورد بررسی در جدول ۱ بین گروه مورد و شاهد وجود نداشت. طبق بررسی و مطالعه ما هاپلوتایپ HLA-DQ2 در ۹۲/۳ درصد بیماران سلیاکی مشاهده شد و این در حالی بود که در جمعیت سالم گروه کنترل این مقدار ۲۰ درصد بود. نتایج این مطالعه تا حدودی مشابه نتایج بررسی های HLA-DQ2 بیماران سلیاکی در ایتالیا (۸۶–۸۰/۸ درصد در بیماران و ۲۱/۸ درصد در گروه کنترل)، فرانسه (۸۷ درصد در بیماران)، انگلستان (۸۷/۸ درصد در بیماران) و چک‌واسلواکی (۸۵/۰۳ درصد بیماران و ۲۴/۲۴ درصد گروه کنترل) قابل مقایسه بود (۱۱ و ۱۰ و ۹). در مطالعه ما ارتباط بسیار واضح بین هاپلوتایپ HLA-DQ2 با بیماری سلیاک ثابت شد و یافته‌های ما تأییدکننده نتایج سایر مطالعات بود (۱۲ و ۹ و ۱۰ و ۵). بیماران سلیاکی این ترکیب آللی را چندین برابر بیشتر از افراد سالم نشان دادند که مؤید این مطلب است که این آلل‌ها در ایجاد بیماری سلیاک نقش عمده‌ای دارند. در مطالعات متعددی نشان داده شده است که مطابق با مطالعات انجام‌شده در غرب، بیماری سلیاک در خاورمیانه و شمال آفریقا به شدت و قوت با HLA-DQ2 (DQA10501 و DQB10201) مرتبط است (۱۴و۱۳). گزارشات بسیاری ارتباط بین (DQA10501/DQB10201) DQ2 و ریسک ایجاد بیماری سلیاک را اثبات کرده‌اند (۱۶و۱۵ و۵). در مطالعه ما شیوع بالایی از هر دو آلل DQA10501 و DQB10201 در بیماران سلیاکی در مقایسه با گروه کنترل در جمعیت کودکان شمال غرب کشور نشان داده شد. از ۲۶ بیمار سلیاکی ۱۹ بیمار (۷۳/۱ درصد) حامل آلل DQA10501 بودند. شیوع متناظر DQA10501/DQB10201 در گروه کنترل ما ۲۰ درصد بود (۶ نفر). این نتایج با بسیاری از مطالعات اخیر انجام‌یافته در نقاط مختلف جهان هم‌خوانی دارد (۱۸ و ۱۷). در یک مطالعه انجام یافته در بیماران اسپانیایی بر روی ۱۳۶ بیمار سلیاکی، آلل DQA10501 بالاترین شیوع را داشت (۵۹/۲ درصد) و برای لوکوس DQB شایع‌ترین آلل یافت شده (DQB102(01-02 بود (۱۷). در یک مطالعه در بیماران سلیاکی در هندوستان ۹۷ و ۱۰۰ درصد آن‌ها به ترتیب برای آلل‌های DQA10501 و DQB10201 مثبت بود (۱۸). تفاوت آماری معنی‌دار در شیوع هاپلوتایپ HLADQ8 در بین دو گروه مشاهده نشد (۱۱/۵۳ درصد در گروه بیماران سلیاکی و ۶/۶۶ درصد در گروه کنترل) و به نظر می‌رسد این هاپلوتایپ تقریباً به

صورت مساوی در همه گروه‌ها پخش شده باشد. چنین نتایج مشابهی در جمعیت ایتالیایی توسط Megiorni و همکاران گزارش شده است (۱۰). علی‌رغم این هنگامی که بیماران سلیاکی را که هاپلوتایپ HLADQ2 را حمل می‌کنند با بیمارانی که فاقد این هاپلوتایپ بودند مقایسه کردیم متوجه شدیم که HLADQ8 واضحاً در بیماران HLADQ2 منفی، مثبت می‌باشد. این یافته منطبق با بحثی است که اگر بیماری مبتلا به سلیاک، هاپلوتایپ HLADQ2 را نداشته باشد حداقل محتملاً هاپلوتایپ HLADQ8 را دارد. چنین گزارشاتی توسط Karell و همکاران (۹) و Polvi و همکاران (۱۹) مشاهده می‌شود. آزمایشات ژنتیکی زمانی مفید هستند که تشخیص قطعی نیست. چنین حالتی زمانی اتفاق می‌افتد که یافته‌های ما از مخاط روده مبهم، آنتی‌بادی‌های اندازه گرفته شده منفی بوده یا بیمار قبل از اثبات تشخیص بیماری سلیاک رژیم فاقد گلوتن را رعایت کرده است. به عبارت دیگر اسکرین ژنتیک متد ساده و غیرتهاجمی می‌باشد که برای حل مسأله ارتباط بین مشکلات واقعی بالینی هم‌چون آنمی، استئوپروز، مشکلات نورولوژیک، ناباروری و غیره) با بیماری سلیاک مناسب می‌باشد. در ضمن در بیماران HLADQ2 منفی اغلب و با احتمال بالا HLADQ8 مثبت خواهد بود. وجود ملکول HLA به‌تنهایی تشخیص سلیاک را مبرهن نمی‌سازد نمی کند و تنها استعداد ژنتیکی به این بیماری را نشان می‌دهد. با وجود این فقدان این آلل‌ها شروع بیماری CD سلیاک را نامحتمل می کند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده می‌توان گفت شیوع هاپلوتایپ HLADQ2 (DQA105/DQB10201) در بیماران سلیاکی بالا و ۹۲/۳ درصد می‌باشد و با توجه به معنی‌دار بودن تفاوت این گروه با گروه کنترل می‌توان گفت در جمعیت کودکان مراجعه‌کننده سلیاکی در شمال غرب کشور HLADQ2 ارتباط واضحی با بیماری سلیاک دارد. با توجه به فراوانی HLADQ8 در بیماران سلیاکی (۱۱/۵ درصد) و مقایسه آن با گروه کنترل (۶/۶۶ درصد) ارتباط آماری معنی‌داری یافت نشده و ارتباط آن با بیماری سلیاک واضح نمی‌باشد منتهی در بیماران سلیاکی که HLADQ2 منفی دارند به احتمال قریب به یقین مثبت خواهد بود. چنین به‌نظر می‌رسد که استفاده از HLA تایپینگ به‌عنوان یک فاکتور مستعدکننده و نه قطعی‌کننده در تشخیص بیماری سلیاک مطرح می‌باشد. نهایتاً اندازه‌گیری HLADQ2 و HLADQ8 ارزش پیش‌گویی‌کننده منفی قوی اما ارزش پیش‌گویی‌کننده مثبت ضعیفی برای بیماری سلیاک دارد.

References

1. Jones H.J, Warner J.T. NICE clinical guideline 86. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2010; **95**(4): 312-313.
2. Hashemi JA, Hajiani ES, Masjedizadeh RA. Prevalence of celiac disease in Iranian children with idiopathic short stature. *World J Gasteroenterology* 2008; **14**(48): 7376-7380.
3. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et.al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroentrol Hepatol* 2003; **15**(5): 475-478.
4. Gherghrehchi R, Rafeey R, Hazhir N. Frequency of celiac diseases in short stature children in North- West of Iran. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2013; **35**(5): 60-65.
5. Sollid LM, Qvigstad E, Markussen G, Gjertsen HA, Ek J, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; **169**(1): 345-350.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hematology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; **54**(1): 136-160.
7. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et.al. Guidline for The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendation of The North American Society for Pediatric Gastreoenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterology Nutr* 2005; **40**(1): 1-19.
8. Rockwood TH, Church JM, Fleshman. FIQL: A quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000; **43**(1): 9-17.
9. Karell K, Louka AS, Moodie SJ. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease." *Hum Immunol* 2003; **64**(4): 469-477.
10. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, et.al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects." *Am J Gastroenterology* 2008; **103**(4): 997-1003.
11. Margaritte-Jeannin, P, Babron MC, Bourgey M. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004; **63**(6): 562-567.
12. Piccini B, Vascotto M, Serracca L, Luddi A, Margollicci MA. HLA-DQ typing in the diagnostic algorithm of celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; **104**(5): 248-254.
13. Tumer L, Altuntas B, Hasanoglu A, Soylemesoglu O, Arinsoy T. Pattern of human leukocyte antigens

in Turkish children with celiac disease. *Pediatric Int* 2000; **42**(6): 678-681.
14. Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, Debbabi A, Clot J, Khaldi F, et.al. Synergistic effect of two HLA heterodimers in the susceptibility to celiac disease in Tunisia. *Genet Epidemiology* 1997; **14**(4): 413-422.
15. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterology* 2002; **97**(3): 695-699.
16. Sollid L.M, Thorsby E. The primary association of celiac disease to a given HLA-DQ alpha/beta heterodimer explains the divergent HLA-DR associations observed in various Caucasian populations. *Tissue Antigens* 1990; **36**(3): 136-137.
17. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sánchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunology* 2004; **65**(4): 352-358.
18. Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, Kumar S, Rapthap CC, Bhan MK, et.al. "Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes. *Hum Immunol* 2002; **63**(8): 677-682.
19. Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunology* 1998; **59**(3): 169-175.