

## رسی شیوع تکون آنتی بادی علیه آنتی بادی لوکین ۸ در بیماران مبتلا به سیلیاک

محمد رستمی نژاد<sup>۱</sup> (Ph.D)، سید حسین حجازی<sup>۲\*</sup> (Ph.D)، مهران بهادران<sup>۳</sup> (Ph.D)، نادر پسته‌چیان<sup>۴</sup> (Ph.D)، محمدامین پورحسینقلی<sup>۱</sup> (Ph.D)، احمد حسینی صفا<sup>۱</sup> (Ph.D)، امیر صادقی<sup>۱</sup> (M.D)، حسین نوبخت<sup>۳</sup> (M.D)، رضا تاج ابادی فراهانی<sup>۴</sup> (M.D)، محمدرضا زالی<sup>۱</sup> (M.D)

- ۱- مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات بیماری های پوست و سالک، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
- ۴- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

### چکیده

هدف: تعیین شیوع تکون آنتی بادی علیه آنتی بادی لوکین ۸ در بیماران مبتلا به سیلیاک. روش: این مطالعه مقطعی در طی سال ۱۳۹۴ انجام شد. سرم ۱۵۰ بیمار مبتلا به سیلیاک جمع‌آوری و با استفاده از پرسشنامه آماده‌سازی شده، آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد تکون آنتی بادی لوکین ۸ (IgG, IgM) استفاده از روش ELISA اندازه‌گیری شد. از طرفی سطح آنتی بادی لوکین ۸ استفاده از کیت تجاری و بررسی شد.

نتیجه: ۵۹ بیمار (۳۹/۳٪) نظر آنتی‌بادی IgG تکون مثبت بودند. از طرفی تنها ۲ بیمار (۱/۳٪) از آن‌ها آنتی‌بادی IgM تکون مثبت بودند. که ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0/65$ ،  $1/4$ )، آماره میانگین سطح IL-8 در ۱۵۰ بیمار ۱۷۵/۳۸ (اف معیار=۱۹۱/۷۹) بود که ارتباط معنی‌داری بین آماره میانگین سطح IL-8 و بیماری سیلیاک مشاهده شد ( $P=0/001$ ).

نتیجه: این مطالعه نشان داد که شیوع تکون آنتی‌بادی علیه آنتی بادی لوکین ۸ در بیماران مبتلا به سیلیاک نسبت به بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های گوارشی و کبدی بالاتر است. این یافته‌ها می‌تواند به تشخیص و پیگیری بیماران مبتلا به سیلیاک کمک کند. نتایج این مطالعه نشان داد که شیوع تکون آنتی‌بادی علیه آنتی بادی لوکین ۸ در بیماران مبتلا به سیلیاک افزایش می‌دهد.

اژه‌ها: کلیدی: بیماری سیلیاک، تکون و پلاسمازوم، ولوژی آنتی بادی لوکین ۸

بیماری سیلیاک یک بیماری نقص در سیستم ایمنی است

مقدمه

گوندی را به دیگر ارگان‌ها علاوه بر زیان وارده به روده کوچک فراهم آورد [۴].

این احتمال وجود دارد که اووایست‌های خورده شده توکسوپلازما گوندی در بیماران سیلیاکی به علت از بین رفتن پرزهای روده سریع‌تر تکامل یابد، لذا با این توصیف شاید ارتباطی بین سطح عفونت انگلی و شدت آسیب مخاطی وجود داشته باشد. به علاوه مکانیزم‌های احتمالی این حساسیت شامل افزایش نفوذپذیری، تورم مزمن روده کوچک و غیر طبیعی شدن سیستم‌های ایمنولوژیکی با بیماری سیلیاکی در ارتباط باشند [۴]. رستمی‌نژاد و همکاران در سال ۲۰۱۱، با بررسی ۸۲۷ زن باردار مراجعه‌کننده به مراکز مراقبت‌های بهداشتی نشان دادند که tGA در ۲۷ نفر (۳/۲٪) مثبت شد و از این تعداد ۱۶ نفر (۵۹٪)، دارای سرم مثبت برای توکسوپلازما گوندی بودند [۵]. در مطالعه Plot و همکاران ارتباط بیماری سیلیاکی با شواهد سرولوژیک عفونت گذشته با توکسوپلازما گوندی در ۲۹۷ نفر سالم و ۹۰ بیمار مبتلا به بیماری سیلیاکی، شیوع آنتی‌بادی ضد توکسوپلازما در گروه شاهد نسبت به گروه بیماران سیلیاکی را بالاتر نشان داد (۲۵/۹٪ در مقابل ۲۳/۳٪) [۶].

با توجه به این که مطالعه‌ای در ارتباط با شیوع عفونت توکسوپلازما گوندی در بیماران مبتلا به بیماری سیلیاکی و ارتباط بین سطح سرمی اینترلوکین ۸ و سطح آنتی‌بادی‌های مرتبط با توکسوپلازما گوندی و بیماری سیلیاکی در جامعه ایرانی انجام نشده است، لذا هدف از انجام این پژوهش بررسی "درصد ابتلا به توکسوپلازما گوندی در بیماران مبتلا به بیماری سیلیاکی" و "ارتباط بین سطح IL8 و در بیماران سیلیاکی مبتلا به عفونت توکسوپلازما گوندی" بود.

## مواد و روش‌ها

در مطالعه ۱۵۰ بیمار مبتلا به بیماری سیلیاکی که طی سال ۱۳۹۲ به پژوهشکده تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند در این مطالعه بررسی شدند. تشخیص بیماری سیلیاکی در افراد

که با حساسیت به گلوتن همراه می‌باشد و در افرادی که از لحاظ ژنتیکی مستعد هستند دیده می‌شود [۱]. ابتلا به بیماری سیلیاکی سیلیاکی منجر به التهاب روده کوچک و افزایش نفوذپذیری آن می‌شود. این بیماری نه تنها مشکلات معده‌ای - روده‌ای ایجاد می‌کند، بلکه بسیاری از رفتاری‌ها و تظاهرات خارج از روده‌ای را نیز به همراه دارد [۲].

توکسوپلازما گوندی یک انگل داخل سلولی می‌باشد که در تمام جهان یافت می‌شود. انسان با مصرف گوشت خام یا نیم‌پز حاوی کیست‌های بافتی یا با خوردن اووایست‌ها در غذا یا آب آلوده با مدفوع گربه به این عفونت مبتلا می‌شود [۳].

به دنبال هضم اووایست‌ها، اسپوروزیت‌ها در دستگاه گوارش آزاد می‌شوند. آن‌ها از طریق ایبی‌تلیوم روده کوچک وارد بافت شده و به تاکی زوئیت‌ها که نتیجه تقسیم سریع غیر جنسی *T. gondii* داخل سلول‌های میزبان قبل از بروز پاسخ ایمنی کافی یا در صورت فقدان آن می‌باشد، تبدیل می‌شوند. سپس تاکی زوئیت‌ها قادرند در بدن میزبان منتشر شوند و همانندسازی کنند [۴]. تاکی زوئیت‌ها می‌توانند سبب عفونت مزمن در بزرگسالان، مرگ در افراد با سیستم ایمنی ناقص و سقط جنین در زنان باردار شوند. اغلب موارد توکسوپلازما گوندی در افرادی که سیستم ایمنی سالم دارند فاقد نشانه می‌باشد.

با توجه به این که اولین مکانی که توکسوپلازما وارد می‌شود روده کوچک است و از طرفی تاثیر عمده بیماری سیلیاکی نیز همین مکان می‌باشد، لذا احتمال می‌رود که افراد مبتلا به بیماری سیلیاکی شرایط مستعدتری جهت ابتلا به عفونت توکسوپلازما گوندی داشته باشند [۵]. به علت این که بیماری سیلیاکی نقش اصلی در رفتاری‌ها و مشکلات روده‌ای دارد انتظار می‌رود که هم زمانی بیماری سیلیاکی و عفونت توکسوپلازما گوندی نتایج شدیدتری را به همراه داشته باشد.

شاید حساسیت به گلوتن در بیماران آلوده به عفونت توکسوپلازما گوندی و افراد مستعد افزایش یابد و عدم درمان بیماری سیلیاکی انتشار سریع‌تر اووایست‌های توکسوپلازما

محدوده زیر قرار گیرند، در غیر این صورت آزمون نامعتبر است و باید تکرار شود (جدول ۱).

جدول ۱. ارزیابی پروتکل کنترل مثبت، منفی و cut off در کیت الیزا جهت غربالگری آنتی بادی ضد توکسوپلازما گوندی

کنترل	O.D
کنترل مثبت	>۰/۹
کنترل منفی	<۰/۵
CUT OFF کنترل	>۰/۵۵
	<۱/۵

بررسی نمونه‌های خون برای اندازه‌گیری سطح آنتی‌لوکین ۸ در این مرحله سطح سرمی اینترلوکین ۸ در افراد مورد بررسی با استفاده از کیت تجاری موجود (Human IL8/ NAP-1 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Bender MedSystems, Austria) ارزیابی شد و سطح آن در بیماران سیلیاکی مبتلا و غیر مبتلا به توکسوپلازما گوندی مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها در تجزیه و تحلیل اطلاعات از آمار توصیفی و برای تعیین ارتباط بین متغیرهای مختلف و شیوع سرمی عفونت از آزمون مربع کای ( $\chi^2$ ) استفاده شد.

## نتایج

۱۵۰ بیمار سیلیاکی با میانگین سنی ۳۴/۹ (طیف ۳ تا ۷۷ سال) و انحراف معیار ۱۳/۶۸ (۴۱/۳٪ مرد و ۵۸/۷٪ زن) به دپارتمان بیماری سیلیاکی واقع در پژوهشکده تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند و مطالعه شدند. بر اساس وضعیت تاهل، ۶۷/۳٪ متاهل، ۳۱/۳٪ مجرد و ۱/۳٪ جدا شده بودند. از نظر شغلی بیشترین جمعیت مورد بررسی گروه کارمند بودند (۴۸ بیمار). از نظر سطح تحصیلات نتایج نشان داد که بیش‌تر افراد مورد مطالعه دارای تحصیلات دانشگاهی بودند (۴۷/۳٪). بیش‌ترین علت مراجعه بیماران سیلیاکی به ترتیب اسهال (۳۰٪)، کم‌خونی (۱۷/۴٪) و درد معده (۱۴/۷٪) بود. جدول ۲ علت مراجعه بیماران سیلیاکی را نشان می‌دهد.

دارای علامت بیماری، بر اساس غربالگری‌های سرولوژی با استفاده از آنزیم ترانس گلوتامیناز بافتی (anit-tTG IgA) [برای آن دسته از بیمارانی که نقص در کارایی IgA دارند از (anit-tTG IgG) و اندوسکوپی و نمونه‌برداری از قسمت دوم دئودنوم صورت می‌گیرد. در صورتی هر دوی این آزمون‌ها مثبت گردد، تشخیص بیماری سیلیاک مسجل خواهد شد. بر این اساس آن دسته از بیمارانی که بیماری آن‌ها با انجام آزمون‌های سرولوژی (anti-tTG IgA) و پاتولوژی (مارش یک تا مارش سه) تایید شده بود وارد مطالعه شدند و بیمارانی که یکی از آزمون‌های تشخیصی برای تشخیص بیماری سیلیاک (عدم نتیجه مثبت سرولوژی یا پاتولوژی) را دارا نبودند و یا به بیماری خودایمن دیگری مبتلا بودند از مطالعه خارج شدند.

روش نمونه‌گیری از کلیه بیماران سیلیاکی پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی، نمونه خون اخذ و پس از جداسازی سرم، تا زمان انجام آزمایش در ۷۰- نگهداری شد. در ابتدا داده‌ها از طریق مصاحبه و با استفاده از پرسش‌نامه از پیش تنظیم شده تکمیل گردید. در این پرسش‌نامه اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، شغل، محل سکونت، سابقه سقط و بارداری، سابقه تماس یا نگهداری گربه، سطح تحصیلات و... اخذ شده و در مرحله بعد سرم بیماران در یک مرحله برای بررسی هر دو بیماری جمع‌آوری شد. همچنین برای انجام مطالعه مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان کسب گردید.

در مرحله بعد از سرم موجود هر بیمار مقداری را جدا کرده (۵ سی‌سی) و آنتی‌بادی‌های IgM و IgG اختصاصی ضد Toxoplasma در نمونه‌های سرم نیز بر اساس کیت ELISA تجاری موجود (ELISA, Vircell, Toxoplasma IgG & IgM /Spain) بر طبق دستورالعمل‌های ذکر شده در دفترچه راهنما اندازه‌گیری شد.

ارزیابی تک‌کنترل مثبت، منفی و cut off باید در هر آزمون ارزیابی شوند. این کار به ما اجازه می‌دهد که روش انجام کار و کیت را سنجش کنیم. چگالی نوری (OD) باید در

جدول ۲. فراوانی و درصد علت مراجعه بیماران سیلیاکی در این مطالعه

درصد	فراوانی	علت مراجعه
۱۴/۷	۲۲	درد معده
۱/۴	۲	مشکلات زنانگی
۱۷/۴	۲۶	آنمی
۳۰	۴۵	اسهال
۲/۷	۴	مشکلات عصبی
۲/۷	۴	سوء هاضمه
۷/۴	۱۱	کاهش وزن
۲	۳	تهوع
۴/۷	۷	تورم شکم
۴	۶	مشکلات کبدی
۱/۴	۲	سابقه سیلیاک در خانواده
۴/۷	۷	نفخ شکمی
۷/۴	۱۱	یبوست

بر اساس جدول ۳ ارتباطی بین علائم گوارشی و IgG ضد توکسوپلازما گوندی مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). نتایج این جدول نشان می‌دهد IgG ضد توکسوپلازما گوندی به جز در مورد آفت دهانی که به‌طور نامحسوسی در بیماران دارای علامت بیش‌تر است، در بقیه موارد علامت‌های گوارشی در بیماران منفی از نظر IgG ضد توکسوپلازما گوندی بیش‌تر است.

با توجه به نتایج ارائه شده در جدول ۳، ۳ نفر از ۹ نفری که سابقه سقط جنین داشتند از نظر IgG ضد توکسوپلازما گوندی مثبت بودند که یکی از علل اصلی سقط جنین در این بیماران علاوه بر بیماری سیلیاک، ابتلاء به عفونت توکسوپلازما گوندی می‌تواند باشد.

مقدار میانگین سطح IL8 در ۱۵۰ بیمار سیلیاکی ۱۷۶/۳۸ (انحراف معیار=۱۹۱/۷۹) بود. مقدار میانگین سطح IL8 در ۵۹ بیمار سیلیاکی که از نظر IgG ضد توکسوپلازما گوندی مثبت بودند، ۱۷۰/۰۲ (انحراف معیار=۱۸۶/۶۶) بود. مقدار میانگین سطح IL8 در بیماران سیلیاکی مبتلا به توکسوپلازما گوندی به‌طور محسوسی بالاتر از افراد غیر مبتلا بود و با

۵۹ بیمار سیلیاکی (۳/۳۹٪) از نظر آنتی‌بادی IgG ضد توکسوپلازما مثبت بودند که از این تعداد، ۲۴ نفر مرد (۷/۴۰٪) و ۳۵ نفر زن (۳/۵۹٪) بود. بین گروه سنی، وضعیت تاهل، وضعیت شغلی، قومیت، وضعیت تحصیلی، استعمال سیگار، سابقه مصرف شیر مادر در کودکی و IgG مثبت رابطه معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). تنها ۲ نفر از افراد IgG مثبت در گروه از نظر IgM ضد توکسوپلازما مثبت بودند که آزمون‌های آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ( $P > 0.05$ ). از نظر نوع گوشت مصرفی به صورت تازه یا یخ زده، ۴۲ نفر از بیماران سیلیاکی (۲۸٪) از گوشت تازه استفاده می‌کردند که از این تعداد، ۱۵ نفر از نظر ابتلاء به عفونت توکسوپلازما گوندی مثبت بودند.

از طرفی از نظر مصرف گوشت به صورت پخته و یا نیم‌پز، ۹ نفر از بیماران (۶٪) از گوشت خام و یا نیم‌پز استفاده می‌کردند که از این تعداد، ۴ نفر (۸/۶٪) از نظر ابتلاء به عفونت توکسوپلازما گوندی مثبت بودند. آنالیزهای آماری ارتباط معنی‌داری بین نوع گوشت مصرفی و ابتلاء به عفونت توکسوپلازما گوندی نشان نداد ( $P > 0.05$ ).

۷ نفر از بیماران سیلیاکی یا در منزل از گربه نگهداری می‌کردند یا روزانه به گربه غذا می‌دادند که ۴ (۸/۶٪) بیمار از نظر ابتلاء به عفونت توکسوپلازما گوندی مثبت بودند ولی رابطه معنی‌داری بین آن‌ها دیده نشد ( $P > 0.05$ ).

در افراد مورد بررسی، سبزیجات به وسیله آب معمولی، با آب نمک و با استفاده ماده ضد عفونی‌کننده شستشو داده می‌شد، که بیش‌تر از ماده ضد عفونی‌کننده استفاده می‌کردند. از این نظر ارتباط معنی‌داری بین نوع شستشوی سبزیجات و IgG ضد توکسوپلازما گوندی مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ).

بر اساس اطلاعات حاصله از این مطالعه، بیش‌ترین علامت گزارش شده مربوط به کاهش وزن و نفخ هر کدام به ترتیب با ۷۰ و ۶۴/۷٪ و کم‌ترین علامت مربوط به مشکلات زنانگی و سقط جنین به ترتیب با ۴/۴ و ۶٪ بود.

پروتئین‌های آن شاید به درجه‌ای از تحمل به گلو تن منجر شود [۷].

ارتباط بین بیماری سیلیاک و عوامل عفونی را می‌توان به دوره نوزادی نسبت داد. به علت عدم بلوغ سیستم ایمنی نوزاد، ایمنی او وابسته به عوامل ایمنی از پیش شکل گرفته توسط مادر بوده و لذا از اقدام عوامل عفونی مختلف در ایجاد بیماری در مخاط نوزاد جلوگیری می‌شود [۷]. حساسیت به گلو تن به صورت تئوری در بیماران آلوده به عفونت توکسوپلازما گوندی و افراد مستعد می‌تواند افزایش یابد و عدم درمان بیماری سیلیاک انتشار سریع‌تر او اوسیت‌های توکسوپلازما گوندی را به دیگر ارگان‌ها علاوه بر زیان وارده به روده کوچک فراهم می‌آورد. روشن است که رعایت رژیم بدون گلو تن یک فاکتور اصلی است که منجر به حصول نتایج بهتری پیش از تولد نوزاد می‌شود.

عدم تحمل ایمنی در بیماری سیلیاک ممکن است به علت عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی مانند عفونت‌های ویروسی، باکتریایی یا انگلی باشد که در نهایت با از دست دادن احتمالی تحمل گلو تن باعث آسیب بافتی و التهاب می‌شوند [۸]. بررسی مقالات پزشکی چاپ شده نشان می‌دهد که عوامل عفونی می‌توانند به توسعه بیماری سیلیاک در افراد مستعد کمک کنند. مطالعات مختلف ارتباط بین بیماری سیلیاک و عفونت‌های ناشی از آدنو ویروس و هپاتیت سی را نشان داده است [۸]. سایر عوامل عفونی مانند کمپیلوباکتر ژژونی، زیاردیا لامبلیا، روتاویروس، و انتروویروس، به طور عمده به صورت گزارش موردی شرح داده شده‌اند [۹-۱۱].

در مطالعه Plot و همکاران ارتباط بیماری سیلیاک با شواهد سرولوژیک عفونت گذشته با پنج عامل عفونی شامل توکسوپلازما، ویروس سرخچه، تریپونما پالیدوم، سیتومگالوویروس (CMV) و ایشتاین بار ویروس (EBV) مورد بررسی قرار گرفت [۶]. در این بررسی سرم ۲۹۷ نفر سالم و ۹۰ بیمار مبتلا به بیماری سیلیاک از نظر وجود آنتی‌بادی‌های ذکر شده تجزیه و تحلیل شد. در این مطالعه شیوع آنتی‌بادی ضد توکسوپلازما در گروه شاهد نسبت به

مقایسه سطح سرمی IL8 در این دو گروه ارتباط معنی داری بین آن‌ها مشاهده شد ( $P=0/001$ ).

جدول ۳. ارتباط بین علامت گوارشی و IgG ضد توکسوپلازما گوندی در بیماران سیلیاکی

P value	IgG		علامت بیمار
	منفی (%)	مثبت (%)	
۰/۸۵۹	۲۸(۳۰/۸)	۱۹(۳۲/۲)	اسهال
۰/۳۸۳	۳۵(۳۸/۵)	۱۸(۳۰/۵)	تهوع و استفراغ
۱	۶۴(۷۰/۳)	۴۱(۶۹/۵)	کاهش وزن
۰/۱۲۹	۵۸(۶۳/۷)	۳۰(۵۰/۸)	سوزش سردل
۰/۶	۱۸(۳۰/۵)	۴۰(۶۷/۸)	نفخ
۰/۳۴۶	۲۳(۲۵/۳)	۱۸(۳۰/۵)	آمی
۰/۵۴۳	۵۹(۶۴/۸)	۳۳(۵۵/۹)	درد استخوان
۱	۵۶(۶۱/۵)	۳۶(۶۱)	مشکلات عصبی
۰/۱۵۴	۴(۴/۴)	۰	مشکلات زنانگی
۰/۳۳۲	۱۰(۶/۷)	۶(۴)	ناباروری
۰/۴۷۶	۶(۶/۶)	۳(۵/۱۱)	سقط جنین
۰/۲۳۳	۱۰(۱۱)	۱۱(۱۸/۶)	آفت دهانی

پایین‌ترین تیتراژ IL8 در بیماران سیلیاکی ۳۲ و بالاترین تیتراژ ۳۹۸ بود. هم‌چنین با مقایسه ارتباط بین گروه‌های سنی و جنسیت با سطح سرمی IL8 در بیماران سیلیاکی و بیماران مبتلا به توکسوپلازما رابطة معنی داری مشاهده نشد ( $P=0/45$ ).

## بحث و نتیجه گیری

در چند دهه اخیر پیشنهاد شده بود که علم شناسایی نشانه‌های بیماری ممکن است با قسمتی درگیر از روده کوچک از نظر ساختاری در ارتباط باشد. در سایر موارد، نشانه‌ها تنها زمانی به وجود می‌آید که جبران هایپر تروفی قسمتی از روده کوچک به دلیل عواملی مانند عفونت درونی رایج روده بدون عمل‌کرد باشد. از آنجایی که گندم جزء اصلی عادت غذایی در کشورهای خاورمیانه می‌باشد محتمل است که قرار گرفتن در معرض سطح بالا و همیشگی

افراد مورد بررسی، وابسته بودن به پرسش‌نامه‌های بیماران، بررسی یک منطقه جغرافیایی و عدم بررسی افراد سالم در این مطالعه و در نتیجه عدم مقایسه نتایج به دست آمده با بیماران مبتلا به بیماری سیلیاک اشاره کرد.

در این مطالعه ۱۴ نفر از ۱۵۴ مورد IgG مثبت برای توکسوپلازما گوندی سابقه سقط داشتند ولی در مطالعه حاضر ۳ نفر (۵/۱۱٪) از افراد IgG مثبت برای توکسوپلازما گوندی سابقه سقط داشتند. این پایین بودن میزان سقط در بررسی ما احتمالاً به خاطر جمعیت مورد بررسی است که جمعیت مورد مطالعه زنان حامله را شامل نمی‌شد.

نفوذ سلول‌های آلوده به توکسوپلازما گوندی به روده کوچک ممکن است با افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، مانند TNF آلفا، IL-1A، و IFN گاما و IL8 شود که این می‌تواند در توسعه آسیب مخاطی دخیل باشد [۱۲].

از طرف دیگر، در همان مطالعه سطح IL8 در افراد آلوده به توکسوپلازما گوندی به خصوص در کسانی که IgM آن‌ها مثبت بود بدون توجه به وضعیت بیماری سیلیاک بالا بود [۵]. در این بررسی مقدار میانگین سطح IL8 در بیماران سیلیاکی که از نظر IgG ضد توکسوپلازما گوندی مثبت بودند بالاتر از افراد غیر مبتلا از نظر IgG ضد توکسوپلازما گوندی بود.

در مطالعه Severance و همکاران پاسخ ایمنی بر ضد گلوتن به دنبال عفونت با توکسوپلازما گوندی در موش بررسی شد [۱۳]. افزایش قابل توجهی در سطوح IgG ضد گلوتن در تمام موش‌های آلوده و در فرزندان مبتلا به عفونت مزمن نسبت به گروه کنترل سالم دیده شد. در این بررسی سطح IgG ضد گلوتن در موش‌های ماده آلوده بالاتر از موش‌های نر بود ( $P=0/009$ ) که نشان می‌دهد عفونت گوارشی انگل منجر به تولید پاسخ ضد گلوتن مشخص به صورت وابسته به جنس است.

Joseph Prandota در مطالعه مروری خود به این نکته اشاره کرد که عفونت نهفته مزمن با انگل خطر توسعه بیماری سیلیاک را افزایش می‌دهد [۱۲]. نتایج بررسی ما نیز این مطلب را تایید کرده و نشان می‌دهد که شدت علائم بیماری با

گروه بیماران سیلیاکی بالاتر بود (۲۵/۹٪ در مقابل ۲۳/۳٪) ولی بین آن‌ها رابطه معنی‌داری وجود نداشت. این نتایج با آنچه از مطالعه ما منتج شده شباهت دارد.

در مطالعه رستمی‌نژاد و همکاران در سال ۲۰۱۱، ۸۲۷ زن باردار مراجعه‌کننده به مراکز مراقبت‌های بهداشتی شهری و روستایی در استان لرستان با میانگین سنی  $26 \pm 5$  سال و میانگین سن حاملگی ۵/۵ ماه با اخذ نمونه خون، از نظر بیماری سیلیاک و سطح آنتی‌بادی‌های IgM و IgG برای شناسایی عفونت Toxoplasma بررسی شدند [۵]. tTGA در ۲۷ نفر (۳/۲٪) از ۸۲۷ زن حامله مورد بررسی برای بیماری سیلیاک مثبت شد. از نظر توکسوپلازما گوندی، ۱۵۴ بیمار از ۸۲۷ زن حامله مورد بررسی IgG مثبت و ۵۸ بیمار از ۱۵۴ بیمار IgM مثبت شدند. ملاحظه شد که ۱۶ نفر از ۲۷ (۵۹٪) بیمار tTGA مثبت، دارای سرم مثبت برای توکسوپلازما گوندی بودند که بیانگر افزایش شانس ابتلاء به عفونت توکسوپلازما گوندی در افراد مبتلا به بیماری سیلیاک به میزان ۳/۷۱ برابر در مقایسه با افراد غیر بیماران سیلیاکی می‌باشد. در این مطالعه با مقایسه دو گروه مبتلا و غیر مبتلا اختلاف آماری معنی‌دار دیده شد ( $P=0/04$ ). میزان شیوع IgM ضد توکسوپلازما در مطالعه حاضر (۳/۳٪) در مقایسه با مطالعه قبلی (۳۷/۳٪) به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. اکثر خانم‌های مورد مطالعه خانه‌دار بوده و روشن است که آن‌ها از طریق تماس با گوشت، گربه، سبزیجات و زمین آلوده بیش‌تر در معرض عفونت توکسوپلازما گوندی قرار می‌گیرند [۵]. البته لازم به ذکر است که اغلب زنان شناسایی شده به روش غربالگری، شکایت عمده معده‌ی روده‌ای نداشتند. استراتژی استفاده از آزمایش‌های سرولوژی به عنوان یک راهنما، ممکن است در جلوگیری از عوارض وخیم بیماری مفید باشد.

نویسندگان بر طبق یافته‌های به دست آمده پیشنهاد کردند که شاید بیماری سیلیاک بتواند منجر به تکامل سریع‌تر تعداد بیش‌تری اووسیست خورده شده توکسوپلازما گوندی شود. لازم به ذکر است که محدودیت‌ها و کاستی‌هایی در تحقیق انجام شده وجود داشت که از آن میان می‌توان به حجم کم

## منابع

- [1] Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, Akbari MR, Catassi C. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig Liver Dis* 2004; 36: 694-697.
- [2] Ludvigsson JF, Askling J, Ekbom A, Montgomery SM. Diagnosis underlying appendectomy and coeliac disease risk. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 823-828.
- [3] Dubey, JP. "History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*". *Int J Parasitol* 2009; 39: 877-882.
- [4] Rostami Nejad M, Mahbobipour H, Fazeli Z, Mashayekhi R, Mirsatari D, Nazemalhosseini Mojarad E, et al. Celiac disease in Iranian dyspeptic patients. *Koomesh* 2011; 12: 209-214. (Persian).
- [5] Rostami Nejad M, Rostami K, Cheraghipour K, Nazemalhosseini Mojarad E, Volta U, Al Dulaimi D, Zali MR. Celiac disease increases the risk of toxoplasma gondii infection in a large cohort of Iranian pregnant women. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 548-549.
- [6] Plot L, Amital H, Barzilai O, Ram M, Nicola B, Shoenfeld Y. Infections may have a protective role in the etiopathogenesis of celiac disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 670-674.
- [7] Ruggeri CAT, LaMasa S, Rudi M, Squadrito G, Di Pasquale G, Maimone S, et al. Celiac disease and non-organ-specific autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2151-2155.
- [8] Mashayekhi K, Rostami-Nejad M, Azimzadeh P, Amani D, Kazemian S, Derakhshani S, et al. Setup of SYBR green real-time PCR method to detect the HLA-DQ alleles in patients with celiac disease. *Koomesh* 2015; 16: 527-535.
- [9] Carlsson AK, Lindberg BA, Bredberg AC, Hyöty H, Ivarsson SA. Enterovirus infection during pregnancy is not a risk factor for celiac disease in the offspring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 649-652.
- [10] Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Paparo F, Troncone R, Iacono G. Treatment of giardiasis reverses "active" coeliac disease to "latent" coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1101-1105.
- [11] Verdu EF, Mauro M, Bourgeois J, Armstrong D. Clinical onset of celiac disease after an episode of *Campylobacter jejuni* enteritis. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 453-455.
- [12] Prandota JT. *gondii* Infection Acquired during Pregnancy and/or after Birth may be Responsible for Development of both Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab* 2013; 4: 2.
- [13] Severance EG, Kannan G, Gressitt KL, Xiao J, Alaedini A, Pletnikov MV, Yolken RH. Anti-gluten immune response following *Toxoplasma gondii* infection in mice. *PLoS One* 2012; 7: e50991.
- [14] Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
- [15] Rastak S, Murray JA. Tailored testing for celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 339-341.
- [16] Craig D, Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 142-148.
- [17] Kasper LH. *Toxoplasma* infection. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th Edition. McGraw-Hill 2001; pp: 1222-1226.

حضور عفونت توکسوپلازما گوندی در ارتباط است. با توضیح این یافته‌ها ممکن است به این واقعیت‌ها برسیم که: (۱) احتمالاً مهاجرت داخل اپی تلیال توکسوپلازما گوندی با تحرک فعال و حدت آن در ارتباط است. (۲) انگل مسیر سلولی را برای حمله به اپیتلیوم روده هدف قرار داده و پروتئین‌ها اتصال اپی تلیال (tight-junction) را تحت تاثیر قرار داده و در نتیجه باعث نفوذپذیری دیواره روده میزبان می‌گردد که این عمل توسط مولکول‌های گلوتن نیز انجام می‌شود.

در پایان توصیه می‌شود بروز علائم گوارشی کلاسیک را فراموش کنیم و بر روی خصوصیات غیراختصاصی بیماری سیلیاک به عنوان یک عامل مرتبط با سلامت زندگی بیماران سیلیاکی مبتلا به توکسوپلازما گوندی تمرکز کنیم. انجام یک استراتژی جدید تشخیصی بر اساس شواهد اخیر برای اشکال غیرمعمولی بیماری سیلیاک می‌تواند گام کلیدی در تشخیص اشکال پنهانی توکسوپلازما گوندی در افراد مبتلا باشد.

از سوی دیگر، همانند دیگر مطالعات که نشان دادند ابتلا به عفونت‌های روده‌ای می‌تواند به توسعه بیماری سیلیاک در افراد مستعد کمک کند [۱۷-۱۴]، توکسوپلازما نیز ممکن است باعث توسعه بیماری سیلیاک در افراد حساس شود. در نهایت، نتایج ما نشان داد که ابتلا به عفونت توکسوپلازما گوندی خطر توسعه بیماری سیلیاک را افزایش می‌دهد و این امکان وجود دارد که ارتباط مشاهده شده در ایران وابسته به وضعیت جغرافیایی، ژنتیک، و یا دیگر عوامل محیطی باشد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد آقای محمد رستمی نژاد می‌باشد که با حمایت مالی پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به انجام رسیده است. بدین وسیله از کلیه همکاران و بیمارانی که در انجام این پروژه ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می‌گردد.

## Prevalence of *Toxoplasma gondii* and the level of IL8 in patients with Celiac disease

Mohammad Rostami-Nejad (Ph.D)<sup>1,2</sup>, Seyed Hossein Hejazi(Ph.D)<sup>2</sup>, Mehran Bahadoran(Ph.D)<sup>2</sup>, Nader Pestehhian (Ph.D)<sup>2</sup>, Mohammad Amin Pourhoseingholi(Ph.D)<sup>1</sup>, Ahmad Hosseini-Safa(Ph.D)<sup>2</sup>, Amir Sadeghi(M.D)<sup>1</sup>, Hossein Nobakht (M.D)<sup>3</sup>, Reza Tajabadi Farahani (M.D)<sup>4</sup>, Mohammad Reza Zali(MD)<sup>1</sup>

1- Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Skin Disease and Leishmaniasis Research Center, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3 – Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4 - Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 26 Nov 2015; Accepted: 30 Apr 2016)

**Introduction:** *Toxoplasma gondii* infection is usually detected by using immunoglobulin IgG and IgM antibodies in different populations. This parasite is implicated in the pathogenesis of many autoimmune diseases such as celiac disease (CD). In the present study the prevalence of Toxoplasmosis and the level of IL8 in patients with Celiac disease were evaluated.

**Materials and Methods:** In this case-control study in 2013, 150 patients with CD diagnosis were selected by using questionnaire and the presence of antibodies specific for *Toxoplasma gondii* (IgG, IgM) was detected by ELISA. On the other hand the level of IL8 was detected using available commercial kit.

**Results:** patients (n=59, 39.9%) were positive for anti-toxoplasma IgG. On the other hand, only 2 of them were positive for IgM antibodies, which did not show statistical correlation to the disease (1.4%, P = 0.65). The mean level of IL8 was 176.38 (SD=191.79) in 150 CD patients, which did not show a statistical significant correlation between the mean level of IL8 and celiac disease (P=0.001).

**Conclusion:** Like other studies showing that intestinal infection can help to develop celiac disease in susceptible individuals, our results also revealed that *Toxoplasma gondii* infection can increase the risk of developing celiac disease.

**Keywords:** Coeliac Disease, Toxoplasmosis, Serology, Interleukin-8

\* Corresponding author. Tel: ++98 9133118711

hejazi@med.mui.ac.ir