تحقیقی

دارای رتبه علمی – پژوهشی
از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مقایسه یافته های آزمایش های سرولوژیک آنتی اندومیزیال و ترانس گلوتامیناز بافتی با بیوپسی روده باریک در تشخیص بیماری سلیاک

مجتبی شادمان
کارشناس ارشد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

سعید عابدیان کناری
دانشیار گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

احد علیزاده
دکتری آمار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

مینا کاوه
کار شناس ارشد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشگاه شهید صدوقی یزد، ایران

وحید حسینی
فوق تخصص بیماری های گوارشی، استادیار گروه گوارش و داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

نویسنده مسئول: سعید عابدیان کناری

پست الکترونیک:abedianlab@yahoo.co.uk

تلفن:۰۹۱۲۱۹۸۵۶۶۷

آدرس: مازندران، ساری، بلوار دریا، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی

دریافت:۹۱/۸/۲۷
ویرایش پایانی:۹۱/۱۲/۲۶
پذیرش:۹۱/۱۲/۲۷

چکیده:

زمینه و هدف: *سلیاک یک بیماری خود ایمنی است که از مشخصات آن آسیب وابسته به سیستم ایمنی در بافت مخاطی روده کوچک به دنبال مصرف غذای حاوی گلوتن در بعضی افراد می باشد. برای تعیین آزمایش استاندارد همچنان توافق عمومی موجود ندارد. هدف این مطالعه سنجش حساسیت و ویژگی آزمایش های سرولوژیک آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی (TTG) و آنتی بادی ضد اندومیزیال (EMA) و مقایسه با نتیجه ی بیوپسی روده باریک بود.*

روش بررسی: *در یک مطالعه توصیفی- مقطعی از ۱۸۲۵ بیمار مشکوک به ناراحتی های گوارشی همراه با درد شکمی نمونه خون جمع آوری شد. کلیه نمونه‌ها توسط کیت TTG و EMA به روش ELISA مورد آزمایش قرار گرفتند. سپس بیماران در دو گروه بررسی شدند. گروه اول افرادی بودند که آزمایش سرولوژی آنها مثبت ولی بافت طبیعی داشتند و گروه دوم بیمارانی که از نظر سرولوژی و بیوپسی روده باریک، بیماری سلیاک در آنها تایید شد.*

یافته ها: *مقایسه میانگین سطح EMA و TTG بین افراد گروه ۱ و ۲ نشان می دهد که میزان سطح این آنتی بادی ها در افراد گروه ۲ به طور معنی داری بیشتر است (P ≤۰/۰۰۱). همبستگی مثبتی بین معیار اصلاح شده ی مارش های (Marsh) بیوپسی روده باریک و هردوآزمایش وجود دارد. حساسیت آزمایش های EMA و TTG برای تشخیص بیماری سلیاک ۹۲/۰ درصد و ویژگی آزمایش های EMA و TTG به ترتیب ۱۰۰ درصد و ۹۸/۵ درصد می باشد.*

نتیجه گیری: *آزمایش سرولوژی EMA- IgA در نقطه برش بیش از ۶۶ همراه با آزمایش سرولوژی TTG–IgA در نقطه برش بیش از ۳۰ می توانند طیف وسیعی از بیماران سلیاکی که نیازمند بیوپسی از بافت روده هستند را تشخیص دهند .*

واژه های کلیدی: *سلیاک، ترانس گلوتامیناز بافتی، اندومیزیال آنتی بادی*

آدرس‌مقاله:
شادمان م، عابدیان کناری س، علیزاده ا، کاوه م، حسینی و" مقایسه یافته های آزمایش های سرولوژیک آنتی اندومیزیال و ترانس گلوتامیناز بافتی با بیوپسی روده باریک در تشخیص بیماری سلیاک"مجله علوم آزمایشگاهی، پاییز ۱۳۹۲،دوره هفتم شماره (۳): ۴۶-۵۳

مقدمه

بیماری سلیاک یک بیماری خود ایمنی است که از مشخصات آن آسیب وابسته به سیستم ایمنی در بافت مخاطی روده کوچک به دنبال مصرف غذای حاوی گلوتن موجود در گندم، جو، جو دوسر و چاودار در بعضی افراد می باشد(۱). مطالعات مختلف در دنیا شیوع این بیماری را در بین جمعیت ها تقریباً یک درصد اعلام کرده اند (۲-۴). تشخیص بیماری سلیاک می تواند با مشکلاتی مواجه باشد زیرا بیشتر بیماران مبتلا به سلیاک علائم گوارشی غیر اختصاصی مانند سوء هاضمه، درد شکمی، نفخ و اختلال در حرکات روده را نشان می دهند یا حتی علی رغم ضایعات اختصاصی در مخاط روده کاملاً بدون علامت می باشند(۵). بنابراین غربالگری برای بیماری سلیاک در افراد علایم دار، خویشاوندان درجه اول بیماران سلیاکی، اختلالات اتوایمیون، یا سندروم های ترنر و داون توصیه شده است(۷،۶). اغلب تشخیص براساس ترکیبی ازعلائم بالینی، آزمایش های سرولوژیک و بیوپسی از روده کوچک انجام می شود. آزمایش های سرولوژی بیش از ۲۰ سال است که به عنوان شاخص ارزشمندی برای غربالگری در افراد نیازمند به بیوپسی دئودنوم استفاده می شود. استفاده از مجموعه آنتی بادی مانند آنتی بادی های آنتی گلیادین، آنتی بادی اندومیزیال وترانس گلوتامیناز بافتی در تشخیص اولیه سلیاک به خوبی شناخته شده است(۸). آنتی بادی ضد اندومیزیال و آنتی ترانس گلوتامیناز بافتی حساسیت و ویژگی بالایی دارند و بر آنتی بادی های ضد گلیادین ارجحیت دارند(۹،۱۰). بنابراین، شاخص های سرولوژیکی در بررسی بیمارانی که نیاز به بیوپسی دارند و نیز کنترل پاسخ آنها به یک رژیم غذایی فاقد گلوتن ضروری هستند. نمونه برداری از روده کوچک به عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص بیماری سلیاک پذیرفته شده است اما شیوع به دست آمده توسط این روش پایین است و روش های سرولوژیکی شیوع بالاتری را نشان می دهند (۱۱). و افراد زیادی به دلیل سختی در انجام آندوسکوپی مایل به این عمل نیستند.

با توجه مطالب ذکر شده و همچنین با افزایش دقت روزافزون روش های سرولوژیک غیرتهاجمی، نمونه برداری از روده کوچک در بیمارانی که سطح بالایی از آنتی بادی های TTG و EMA را دارند در تشخیص بیماری سلیاک قابل تامل است (۱۲-۱۴). در این مطالعه میزان کارایی آزمایش های سرولوژیک(anti-Tissue Transglutaminase (a-TTG و anti - EndoMysial Antibodies(EMA) برای تشخیص بیماری سلیاک و میزان شیوع این بیماری با آزمایش های EMA و TTG در شهرستان ساری بررسی گردید.

روش بررسی

این مطالعه بر روی افراد مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی طوبی شهر ساری در طی سال های ۱۳۸۹ تا تیر ۱۳۹۱ صورت گرفت.کلیه ی افراد مورد بررسی دارای علائم بالینی مرتبط با بیماری سلیاک شامل درد شکمی، اسهال، استفراغ، استرس و... بودند. ده سی سی خون کامل از افراد گرفته شد، سرم به دست آمده به آزمایشگاه کلینیک تخصصی طوبی منتقل و در دمای ۲۰°c-نگهداری شد. سطح IgA درتمامی نمونه ها به روش ایمونوتوربیدومتری اندازه گیری شد. سپس روی تمامی نمونه ها آزمایش های (IgA-TTG (Diametra، ایتالیا) و (IgA-EMA) (شرکت EURoimmun، آلمان) و به روش ELISA انجام شد. بر اساس استاندارد تعیین شده در آزمایش TTG مقادیر کمتر از IU/ml ۱۵ را منفی و بالاتر از آن را مثبت و در آزمایش EMA مقادیر کمتر از ۲۰mg/dl را منفی و بالاتر از آن را مثبت در نظر گرفته شد. افرادی که هریک از دو آزمایش سرولوژی مذکور مثبت بودند علاوه بر اینکه به طور مداوم در چند نوبت با همان آزمایش آزموده شدند با آزمایش سرولوژیک مکمل نیز آزمایش شدند و پایان برای انجام عمل آندوسکوپی به متخصص گوارش ارجاع داده شدند.

بررسی آسیب شناسی بافتی براساس طبقه بندی اصلاح شده مارش (Marsh) انجام گرفت. که بر اساس

نتایج حاصل از بیوپسی به روش زیر طبقه بندی بیماری سلیاک انجام می گیرد. در این مطالعه براساس پیش فرض افرادی که تحت عمل آندوسکوپی قرارگرفته و بیوپسی روده باریک آنها طبیعی بود در گروه ۱ و افرادی که تشخیص آسیب شناسی، بیماری سلیاک را تایید کرد در گروه ۲ قرار گرفتند.

آنالیز آماری

بررسی اولیه آماری توسط آزمون Anderson Darling و نمودار Q-Q نشان داد توزیع احتمالی هر دو آزمایش مورد بررسی طبیعی نمی باشد. بنابراین روش های ناپارامتریک برای تحلیل های آماری به کار رفت. برای بررسی برابری آزمایش ها در دو گروه از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney U استفاده شد. آزمون ناپارامتری Spearman ρ به منظور بررسی همبستگی خطی بین معیار مارش و سطح آنتی بادی ها به کار رفت. برای ارزیابی دو آزمایش تشخیصی از حساسیت، ویژگی و همچنین مساحت زیر منحنی ROC استفاده شده است. نقطه برش تعیین شده بر پایه مقادیری از غلظت ها می باشد که Youden index را ماکزیمم می کند. نرم افزار های آماری استفاده شده شامل MedCalc نسخه ۱۱و SPSS نسخه ۲۰ می باشد. سطح معنی داری کلیه آزمون ها ۰/۰۵ =۰ α (ضریب اطمینان ۰/۹۵ درصد) در نظر گرفته شد.

یافته ها

از میان ۱۸۳۵ نفر شرکت کننده در مطالعه ۱۲۲۱ نفر مونث (۶۶/۵۴٪) و ۶۱۴ نفر مذکر (۳۳/۴۶٪) بودند. میانگین سن افراد مورد بررسی ۱۰/۷۹±۳۷/۵۷ سال بود. هیچ کدام از نمونه ها کمبود IgA نداشتند از میان افراد مورد مطالعه ۱۹ نفر (۱/۰۳٪) برای هر دو آزمایش EMA وTTG مثبت بودند و از میان افراد سرولوژی مثبت ۵ نفر مذکر و ۱۴ نفر مونث بودند که میانگین سنی در آنها ۱۵/۰۹±۳۵/۷۶ سال بود (جدول۱). با تشخیص آسیب شناسی، بیماری سلیاک در ۱۳ نفر از ۱۹ نفر (۶۸/۴۲٪) از طریق نمونه برداری از قسمت دئودنوم روده بیماران تایید گردید (گروه ۲) و ۶ نفر از ۱۹ نفر (۳۱/۵۷٪) نمونه بیوپسی طبیعی داشتند (گروه ۱). به این ترتیب از ۱۸۳۵ بیمار مورد مطالعه ۱۳ نفر مبتلا به بیماری سلیاک بودندکه میزان شیوع سلیاک ۰/۰۷ درصد (یک مورد در هر ۱۳۰ نفر) محاسبه گردید. مقایسه میانگین غلظت های EMA و TTG بین افراد گروه ۱ و ۲ نشان داد که میزان غلظت این آنتی بادی ها در افراد گروه ۲ که نمونه بیوپسی بافتی درآنها مثبت بوده و بیماری سلیاک درآنها تایید گردید به طور معنی داری بیشتر است (P ≤۰/۰۰۱). نتایج آزمون آماری Mann-Whitney نشان داد که میانگین سطح آنتی بادی EMA IgA در افراد گروه۱ (۱۶/۳±۳۲/۸۳) که ضایعه بافتی نداشتند درمقایسه با افرادی گروه ۲(۸۸/۶±۱۷۰/۸۴) که از نظر مقیاس آسیب بافتی در مارش ۲ قرار داشتند (P =۰/۰۰۱) و افرادی که در مارش ۳ قرار داشتند (P =۰/۰۰۱) متفاوت بود. همچنین سطح آنتی بادی EMA IgA بین بیماران گروه ۲ که از نظر ضایعه بافتی در مارش ۱ و ۳ قرار داشتند نیز متفاوت بود (P=۰/٤۸). میانگین سطح آنتی بادی TTG IgA در افراد گروه ۱(۹ /۵±۲۲/۱۶) که ضایعه بافتی نداشتند درمقایسه با بیماران گروه ۲ (۷۹/۴±۱۴۲/۶۹) که در مارش ۲ و بیمارانی که در مارش ۳ قرار داشتند، متفاوت بود (به ترتیب P= ۰/۰۱ و P=۰/۰۴۲). همانطور که انتظار می رفت سطح سرمی هر دو شاخص مورد بررسی در افراد مبتلا به سلیاک که از دیدگاه آسیب شناسی بیماری سلیاک درآنها تایید شده بود در مقایسه با بیمارانی که بیوپسی طبیعی داشتند بالا بود.

جدول ۱- توزیع فراوانی جنسیت و مقایسه میانگین سنی در دو گروه ۱ و۲

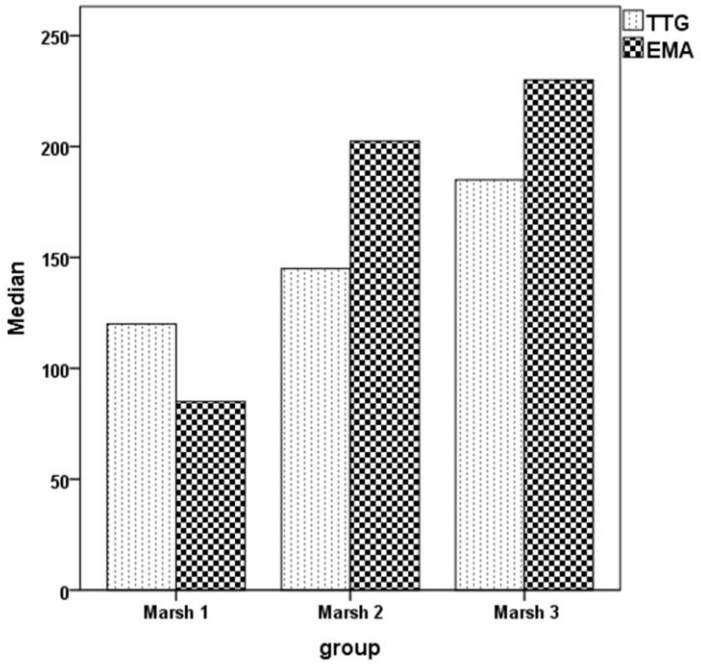
	گروه ۲		گروه۱	
	مارش۳	مارش۲	مارش۱	
تعداد(%)	۴(۲۱/۰۵)	۴(۲۱/۰۵)	۵(۲۶/۳۱)	۶(۳۱.۵۷)
سن	۴۰/۵۰±۸/۵۰	۴۲/۰۰±۱۸/۹۹	۲۷/۰۰±۱۴/۱۹	۴۵/۸۳±۱۰/۹۴
مرد(%)	۰(۰/۰۰)	۱(۲۰/۰۰)	۲(۴۰/۰۰)	۲(۴۰/۰۰)
زن(%)	**٤(۲۸/۵۷)**	**۳(۲۱/٤۳)**	**۳(۲۱/٤۳)**	**٤(۲۸/۵۷)**

جدول۲- میزان ویژگی و حساسیت آزمایش ها و محاسبه بهترین نقطه ی برش

متغیرها	AUC(۹۵% CI)	معیار درجه بندی	حساسیت(۹۵% CI)	ویژگی(۹۵% CI)
TTG		>=۱۵[a]	۱۰۰/۰(۷۵/۳-۱۰۰/۰)	۰/۰(۰/۰- ۴۵/۹)
	۰/۹۶۸(۰/۷۷-۱/۰۰)	>۲۵	۹۲/۳۱(۶۴/۰- ۹۹/۸)	۶۶/۶۷(۲۲/۳- ۹۵/۷)
		>۳۰[b]	۹۲/۳۱(۶۴/۰- ۹۹/۸)	۹۸/۵(۵۴/۱- ۱۰۰/۰)
		>۳۲۰	۰/۰(۰/۰- ۲۴/۷)	۱۰۰/۰(۵۴/۱- ۱۰۰/۰)
EMA	۰/۹۴۹(۰/۷۴-۰/۹۹)	>=۲۰[a]	۱۰۰/۰(۷۵/۳- ۱۰۰/۰)	۰/۰۰(۰/۰- ۴۵/۹)
		>۲۵	۱۰۰/۰(۷۵/۳- ۱۰۰/۰)	۳۳/۳۳(۴/۳- ۷۷/۷)
		>۲۶	۹۲/۳۱(۶۴/۰-۹۹/۸)	۳۳/۳۳(۴/۳- ۷۷/۷)
		>۶۶[b]	۹۲/۳۱(۶۴/۰-۹۹/۸)	۱۰۰/۰(۵۴/۱- ۱۰۰/۰)
		>۳۱۰	-۲۴/۷)	۱۰۰/۰(۹۵/۴۱- ۱۰۰/۰)
			۰/۰(۰/۰	

a - استاندارد تعیین شده توسط شرکت تجاری

b- بهترین نقطه برش برای ویژگی و حساسیت مورد نظر(بر پایه Youden index)



نمودار۱-مقایسه ی دو آزمایش سرولوژی EMA و TTGدر مارش های مختلف آسیب های هیستوپاتولوژیک

بحث

در این بررسی میزان شیوع سلیاک ۰/۷ درصد(۱/۱۳۰) تعیین گردید که مشابه مطالعات صورت گرفته در ایران(۱۵) و همچنین مطالعه ی بدست آمده در سال ۱۳۸۲ در شهر ساری (۱۶) بود. با توجه به اینکه بیماری محدود به منطقه یا نژاد خاص نمی گردد از طرفی ظهور این بیماری با علائم متنوعی همراه است که تشخیص آن را پیچیده می کند بنابراین پیگیری تشخیص و درمان این بیماری گوارشی مزمن بسیار مهم می باشد.

نتایج حاصل از بررسی این افراد با دو آزمایش EMA-IgA و TTG-IgAنشان داد که حساسیت و ویژگی این دو آزمایش تقریبا یکسان است و سطح سرمی EMA در نقطه ی برش بیش از ۶۶ و سطح سرمی TTG در نقطه ی برش بیش از۳۰ نشان دهنده ی بهترین غلظت هایی هستند که بیشترین حساسیت و ویژگی را دارند و می توانند تشخیص بیماری سلیاک را تایید کنند. نتایج این مطالعه هم راستا با مطالعات Hojsak و همکاران (۱۷)، Mubarak و همکاران (۱۳)، Hopper و همکاران (۱۸) نشان می دهد که سطوح بالای این دو آنتی بادی در بیماران مبتلا به سلیاک نقش مهمی در شناسائی بیماران و جلوگیری از انجام نمونه برداری از روده کوچک رانشان دادند. هر چند حساسیت TTG-IgA کمتر از EMA-IgA بدست آمد اما این مقدار با محاسبه ی سطح زیر نمودار دو آنتی بادی همچون

مطالعات قبلی معنی دار نبود. بنابراین دو آزمایش مورد نظر حساسیت و ویژگی قابل قبولی نشان دادند. میزان دامنه ی تغییرات در میزان حساسیت این دو آزمایش در مقایسه ی با ویژگی آنها در مطالعات مختلف (۲۰،۱۹) بیشتر است واین به نظر می رسد به دلیل منشا آنتی بادی های ساخته شده باشد که می تواند خوکی یا نوترکیب انسانی باشد. در مطالعات مختلف همبستگی مثبتی بین غلظت آنتی بادی های EMA- IgA و TTG-IgA با میزان درجه آسیب شناسی بافتی گزارش کرده اند (۱۷، ۲۱، ۲۲). در این بررسی نیز میزان سطح سرولوژی EMA- IgA و-TTG IgA همبستگی مثبت معنی داری با درجه آسیب های آسیب شناسی بافتی بر طبق معیار مارش نشان داد. این همبستگی مثبت در ارتباط با مقادیر سطح هایEMA-IgA به صورت قوی تر دیده شد. همچنین مشخص شد از طریق ارزیابی روند افزایش سطوح هر دو آنتی بادی میزان پیشرفت بیماری (مشاهده ی مارش ۲و ۳) را به خوبی می توان مشاهده کرد و به طور محسوس تر سطح EMA- IgA مارش ۳ رانیز پیشگویی می کند (نمودار۱). انتخاب نقطه ی برش (point cut off) بالاتر از حدود تعیین شده EMA- IgA و TTG-IgA برای تشخیص دقیق بیماری سلیاک و به طور خاص مارش ۳ به شرکت سازنده کیت مورد نظر بستگی دارد. در مطالعه ی Vivas و همکاران (۲۳) گزارش شده است که سطح ۳۰U می تواند بهترین نقطه ی برش برای پیشگویی TTG-IgA دربیماری سلیاک باشد . همچنین در مطالعات دیگر مقادیر بالاتر از۱۰۰ U رابه عنوان بهترین نقطه برش TTG-IgA که ۱۰۰ درصد بیماری سلیاک را تایید می کند پیشنهاد کرده اند که ۱۰ برابر حد طبیعی تعیین شده توسط شرکت تجاری محسوب می گردد(۲۴، ۲۵). با توجه به اینکه میزان نقطه ی برش در کیت های مختلف متفاوت است باید در هر آزمایشگاه و کلینیکی این نقطه برش جداگانه به صورت استاندارد تعیین شود. در این بررسی برای اجتناب از نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب در نقطه برش مشخص شده توسط شرکت تجاری، یک دستورالعمل را براساس تشخیص آسیب شناسی بافتی بیماری سلیاک بر روی میزان سطوح آنتی بادی های TTG و EMA طراحی شد. براین اساس سطح آنتی بادی TTG به محدوده کمتر از ۱۵ تا بیشتر از ۳۱۰ و سطح آنتی بادی EMA به محدوده کمتر از ۲۰ و بیشتر از ۳۱۰ تقسیم شد. نتایج آنالیز که در جدول شماره۳ نیز شرح داده شده است نشان داد، سطح بالای TTG که بیشتر ازU ۳۰ بود (۲ برابر محدوده طبیعی) و همچنین سطح بالای EMA که بیشتر از ۶۰U (۳ برابر محدوده طبیعی)، بود می تواند بهترین نقطه ی برش در تعیین حساسیت و ویژگی بهینه برای تشخیص بیماری سلیاک باشد. به نظر می رسد که تشخیص بیماری سلیاک با ترکیبی از دو آزمایش سرولوژیک EMA و TTG می تواند در غیاب تشخیص آسیب شناسی بافتی بیماری سلیاک را تایید کند. علائم بالینی به دلیل عدم ویژگی برای بیماری، اغلب با درد شکمی و اسهال و استفراغ همراه هستند که در دیگر عوارض گوارشی نیز مشاهده می شوند. علاوه براین که افراد تمایل کمی برای انجام آندوسکوپی از خود نشان می دهند، ارزیابی بیوپسی روده نیاز به یک سطح معینی از تخصص و مهارت توسط متخصصین آسیب شناسی گوارش دارد و بروز مشکلاتی در تفسیر اشکال خفیف آسیب ها ، از طرفی تنوع در کیفیت نمونه و تفسیر ذهنی متفاوت می تواند دقت تشخیص را تحت تاثیر قرار دهد (۲۶). برای به دست آوردن بهترین الگو برای تشخیص این بیماری، نیاز به بررسی تعداد زیاد و در صورت امکان ترکیبی از آزمایش ها می باشد تا این که گروه های مختلف بیماران (شامل دیابتی، کم خونی، اسکلروز متعدد و...) و همچنین نوع عارضه روده ای آنها را بتواند تشخیص دهد. به تازگی آزمایش های ترکیبی IgA+ IgG EMA ,IgA + IgG DGP(deamidated gliadin peptides) که دارای حساسیت و ویژگی بالایی هستند(۱۷) در بعضی مطالعات حساسیت و ویژگی آنها جستجو شده است و پیشنهاد می شود در جمعیت در معرض خطر و همچنین با نژاد و قومیت های متفاوت بررسی شوند.

نتیجه گیری

در این مطالعه مشخص شد که دو آزمایش تشخیصی سرولوژیک EMA- IgA و TTG-IgA به طور مشابه، به طور دقیق می توانند طیف وسیعی از بیماران سلیاکی که نیازمند بیوپسی از بافت روده دارند را پیشگویی کنند و افرادی که Anti- EMA- IgA و Anti-TTG-IgA در آنها مثبت است ولی بیوپسی بافت، بیماری سلیاک را تایید نمی کند، در این افراد مرحله ی خاموش در نظرگرفته شود و اقدامات سریع درمانی برای کنترل رژیم غذایی فاقد گلوتن در بیماران مستعد صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران که امکان انجام این تحقیق را فراهم نموده اند و کارکنان محترم آزمایشگاه طوبی تشکر و قدردانی می گردد.

References

1. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, et al. *A prospective study of the incidence of childhood celiac disease*. J Pediatr. 2003; 143(3): 308-14.

2. Newton KP, Singer SA. *Celiac disease in children and adolescents: special considerations*. Semin Immunopathol. 2012; 34(4): 479-96.

3. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. *Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study*. Arch Intern Med. 2003; 163(3): 286-92.

4. Aggarwal S, Lebwohl B, Green PH. *Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations*. Therap Adv Gastroenterol. 2012; 5(1): 37-47.

5. Green PH. *The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population*. Gastroenterology. 2005; 128(4 Suppl 1): 74-8.

6. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 40(1): 1-19.

7. Shamaly H, Hartman C, Pollack S, Hujerat M, Katz R, Gideoni O, et al. *Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with Down syndrome*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 44(5):583-6.

8. Hill ID. *What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?* Gastroenterology. 2005; 128(4 Suppl 1): 25-32.

9. Laadhar L, Bouaziz N, Ben Ayed M, Chaabouni M, Boudawara T, Hachicha M, et al. *Determination of anti-transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease in children: results of a five year prospective study*. Ann Biol Clin. 2004; 62(4): 431-6.

10. Lepers S, Soula F, Fily S, Fontaine E, Vuye S, Colombel JF, et al. *Relevance of anti-tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease diagnosis*. Ann Biol Clin. 2003; 61(3): 337-43.

11. Sharifi N, Khoshbaten M, Aliasgarzade A, Bahrami A. *Celiac disease in patients with type-1 diabetes mellitus screened by tissue transglutaminase antibodies in northwest of Iran*. Int J Diabetes Dev Ctries. 2008; 28(3): 95-9.

12. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, Martinazzi S, Grassi V, Manenti S. *How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2010; 105(9): 2103-10.

13. Mubarak A, Wolters VM, Gerritsen SA, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houwen RH. *A biopsy is not always necessary to diagnose celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011; 52(5): 554-7.

14. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. *Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate?* Endoscopy. 2008; 40(3): 219-24.

15. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H, et al. *Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome*. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18(2): 231-5.

16. Tirgar-Fakheri H, Malekzadeh R, Akbari MR, Sotoudeh M. *Prevalence of celiac disease in adults Sari city*. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2004; 6(1): 94-100.

17. Hojsak I, Mozer-Glassberg Y, Segal Gilboa N, Weinberger R, Hartman C, Shamir R. *Celiac disease screening assays for children younger than 3 years of age: the performance of three serological tests.* Dig Dis Sci. 2012; 57(1): 127-32.

18. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W, et al. *What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6(3): 314-20.

19. Hansson T, Dahlbom I, Hall J, Holtz A, Elfman L, Dannaeus A, et al. *Antibody reactivity against human and guinea pig tissue transglutaminase in children with celiac disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 30(4): 379-84.

20. Salmaso C, Ocmant A, Pesce G, Altrinetti V, Montagna P, Descalzi D, et al. *Comparison of ELISA for tissue transglutaminase autoantibodies with antiendomysium antibodies in pediatric and adult patients with celiac disease*. Allergy. 2001; 56(6): 544-7.

21. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. *Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease*. J Clin Gastroenterol. 2008; 42(3): 256-60.

22. Donaldson MR, Firth SD, Wimpee H, Leiferman KM, Zone JJ, Horsley W, et al. *Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in pediatric celiac disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5(5): 567-73.

23. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Martinez J, Gonzalez MC, Martin S, Martin J, et al. *Human recombinant anti-transglutaminase antibody testing is useful in the diagnosis of silent coeliac disease in a selected group of at-risk patients.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15(5): 479-83.

24. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, Lemyre MS, Lopez R, Kumaravel A, Carey WD, et al. *Diagnosis of Celiac Disease in Adults Based on Serology Test Results, Without Small-Bowel Biopsy*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(5):511-6.

25. Hill PG, Holmes GK. *Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis*. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27(7): 572-7.

26. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, et al. *Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable?* World J Gastroenterol. 2010; 16(25): 3144-52.

Anti-Endomysial and Anti-Tissue Transglutaminase Serological Test Compared with Small Bowel Biopsy in the Diagnosis of Celiac Disease

Shadman, M. (MSc)
MSc of Immunology, Department of Immunology, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

Abedian Kenari, S. (PhD)
Associated Professor of Immunology, Immunogenetic Research Center, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

Alizadeh, A. (PhD)
PhD of Biostatistics, Department of Epidemiology and Biostatistics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Kaveh, M. (MSc)
MSc of Immunology, Department of Immunology, Yazd University of Medical Science

Hosseini, V. (MD)
Assistant Professor of Internal Medicine, Imam Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Corresponding author: Abedian Kenari, S.
Email: abedianlab@yahoo.co.uk

Received: 17 Nov 2012
Revised: 16 Mar 2013
Accepted: 17 Mar 2013

Abstract

Background and Objective: Celiac is an autoimmune disease that is characterized by an immune-system-related damage in the intestinal tissue after consumption of gluten. There is not any general agreement for gold standard. The Purpose of this study was the evaluation of specificity and sensitivity of anti-endomysial (EMA) and anti-tissue transglutaminase (TTG) serological test compared to small-bowel biopsy.

Material and Methods: In the cross sectional study, we took blood specimen from 1825 patients with gastrointestinal disease. All the samples were tested by TTG and EMA kits using ELISA. The patients were studied in two groups. First, the individuals whom their serologic test was positive but their tissue condition was normal and second, those with positive serologic test with pathologic tissue results that show they have celiac disorder.

Results: The mean of EMA and TTG shows that the level of antibodies in group 2 is significantly higher than that of the first group ($P \leq 0.001$). There is positive correlation between modified marsh criteria of small-bowel biopsy and the two tests. The Sensitivity of EMA and TTG tests for celiac diagnosis is 92%. The specificity of EMA, TTG tests are 100% and 98.5%, respectively.

Conclusion: EMA-IgA serology with cut-off point of more than 66 together with TTG-IgA serology with cut-off point of above 30 can be helpful to distinguish a wide range of patients who need small-bowel biopsy.

K**eywords:** Celiac; Anti-tissue Transglutaminase (TTG); Anti-Endomysial (EMA)

This paper should be cited as: Shadman M, Abedian Kenari S, Alizadeh A, Kaveh M, Hosseini, V. [Anti-Endomysial and Anti-Tissue Transglutaminase Serological Test Compared with Small Bowel Biopsy in the Diagnosis of Celiac Disease]. MLJ. 2013; 7(3): 46-53.[Article in persian]