الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــــامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسـم طب الأطفال

تأثير الداء الزلاقي على فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال (دراسة حشدية)

رسالة مقدَّمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا
هدى محمد ناصيف

بإشراف
الدكتورة : لينا خوري
الأستاذة الدكتورة في قسم الأطفال
من كلية الطب البشري – جامعة دمشق

1444 هـ/2023 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة Approval

نُوقِشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (تأثير الداء الزلاقي على فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال (دراسة حشدية)) في جلسة علنية يوم الخميس بتاريخ 12 / 1 /2023 م، وبعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من قبل طالبة الدراسات العليا: **هدى محمد ناصيف** تبين أنه تم التقيد بكافة الملاحظات، وأُجرِيَ كافة التصويبات المطلوبة، **وأُجِيزَت من قبل أعضاء لجنة التحكيم التالية أسماؤهم:**

الدكتورة لينا خوري: الأستاذة الدكتورة في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – رئيساً ومشرفاً.

الاسم : أ.د. لينا خوري

الدكتور ماجد خضر: الأستاذ المساعد الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.م.د. ماجد خضر

الدكتور جابر محمود: المدرس الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : م.د. جابر محمود

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوُجِدَ أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل علمي آخر أو أُنجِزَ للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع:

هدى محمد ناصيف

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطورحة نتيجة عمل قامت به المُرشَّحة **هدى محمد ناصيف** تحت إشراف الأستاذة الدكتورة **لينا خوري** جامعة دمشق- كلية الطب البشري – قسم طب الأطفال، وأية مراجع أخرى بُحِثَت في هذه الرسالة مُوثّقة في النص.

المشرفة

الأستاذة الدكتورة لينا خوري

شكر وتقدير Acknowledgment

الأستاذة الدكتورة لينا خوري

المشرفة على هذا البحث، الأستاذة المتميزة و صاحبة الفضل الكبير، التي أعطتني من وقتها وعلمها كثيراً، ولم تبخل بأية معلومة أو ملاحظة، لكِ مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافها على هذا البحث، مع تمنياتي لها بدوام الصحة والعافية.

الأستاذ المساعد الدكتور ماجد خضر

الذي تفضَّل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذاالبحث، وقدم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبة والدعم، ولم يبخل بمساعدة أو معلومة، لك مني كل الشكر والاحترام و التقدير.

المدرس الدكتور جابر محمود

الذي شرَّفني بتقييم البحث من خلال المشاركة في لجنة الحكم، وما قدمه من ملاحظات ونصائح، لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

فهرس المحتويات Table of Contents

القسم	الصفحة
الجزء التمهيدي:	1
1- المقدمة	1
2- المشكلة البحثية	1
3- تساؤلات البحث	1
4- فرضيات البحث	2
5- مسلمات البحث	2
6- هدف البحث	2
7- أهمية البحث	2
8- حدود البحث	3
9- مناهج البحث وأدواته	3
10- الدراسات المرجعية	5
11- مكونات البحث	6
الجزء الأول: القسم النظري	8
الفصل الأول: الداء الزلاقي عند الأطفال Celiac Disease in Children	9
1-1- تمهيد	9
1-2- الإمراضية Pathogenesis	9
1-3- الوبائيات Epidemiology	10
1-4- الصورة السريرية Clinical Manifestationas	13
1-5- التظاهرات الخارج معوية Extra-Intestinal Manifestations	14
1-6- الأمراض المرافقة للداء الزلاقي Associated Diseases with Celiac Disease	18
1-7- التعاريف المتعلقة بالداء الزلاقي The Definitions Related to Celiac Disease	19
1-7-1- الداء الزلاقي الصامت Silent Celiac Disease	19
1-7-2- الداء الزلاقي الكامن Potential Celiac Disease	19
1-7-3- الداء الزلاقي المُعنِّد Refractory Celiac Disease	20

20	1-7-4- الداء الزلاقي سلبي المصل Seronegative Celiac Disease
21	1-7-5- الداء الزلاقي غير المستجيب على العلاج Non-responsive Celiac Disease
22	1-8- التشخيص Diagnosis
27	1-9- التدبير Management
28	1-10- المتابعة Follow-Up
30	1-11- الحميات والعلاجات الجديدة Diets and New Treatments
31	1-12- المضاعفات Complications
31	1-13- موجز
32	الفصل الثاني: عوز الحديد عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي Iron Deficiency in Children with Celiac Disease
32	2-1- تمهيد
32	2-2- استقلاب الحديد Iron Metabolism
35	2-3- الاختبارات المخبرية للكشف عن عوز الحديد Laboratory Tests for the Detection of ID
35	2-3-1- تعداد الدم الكامل والطاخة الدموية ومشعرات كريات الدم الحمراء Full Blood Count, Blood Film and Red Cell Indices
35	2-3-2- فيريتين المصل Serum Ferritin
36	2-3-3- حديد المصل Serum Iron Fe والسعة الإجمالية الرابطة للحديد Total Iron Binding Capacity (TIBC)
36	2-3-4- مستقبل الترانسفيرين الذواب Soluble Transferrin Receptor (sTfR) ونسبة إشباع الترانسفرين
36	2-3-5- تركيز الهيموغلوبين في الخلايا الشبكلية وتعداد الخلايا الشبكية Reticulocyte Hemoglobin Content and Reticulocytes Count
37	2-3-6- معدل توزع كريات الدم الحمراء Red Cell Distribution Width (RDW)
37	2-3-7- حديد نقي العظام Bone Marrow Iron
38	2-4- أعراض فقر الدم بعوز الحديد Symptoms of Iron Deficiency

	Anemia
39	2-5- انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم Prevalence of Celiac Disease in Patients with Anemia
41	2-6- انتشار فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي Prevalence of Anemia in Celiac Disease
41	2-6-1- نظرة عامة Comprehensive Overview
42	2-6-2- نتائج فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي بعد إدخال نظام غذائي خالي من الغلوتين
43	2-7- الآليات التي تُفسِّر فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي Mechanisms that Explain the Presence of Anemia in Celiac Disease
43	2-7-1- عوز المغذيات الدقيقة Micronutrient Deficiencies
44	2-7-2- ترافق الداء الزلاقي مع الإنتان بالملتوية البوابية Infection by Helicobacter Pylori
44	2-7-3-وجود تغييرات في البنية الجزيئية للخلايا المعوية
45	2-7-4- فقر الدم المرافق بسبب الأمراض الالتهابية Blood Loss Due to Inflammatory Diseases والأمراض المزمنة
46	2-7-5- فقر الدم المرافق بسبب الخباثات Blood Loss Due to Malignancies
46	2-8- تدبير فقر الدم وعوز الحديد في حالات الداء الزلاقي المختلفة Management of Anemia and Iron Deficiency in Celiac Disease Settings
46	2-8-1- تشخيص فقر الدم بعوز الحديد
47	2-8-2- تجديد مخازن الحديد Replenishment of Iron Storage
48	2-8-3- التعويض الوريدي للحديد عند الأطفال
51	2-9- موجز
52	**الجزء الثاني: القسم العملي**
53	**الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق**
53	1-1- تمهيد
53	1-2- خلفية البحث
53	1-3- تساؤلات البحث
54	1-4- هدف البحث

1-5- عينة الدراسة	54
1-6- مواد الدراسة وطرائقها	55
1-7- الاعتبارات الأخلاقية	57
1-8- حجم العينة	57
1-9- المفاهيم والاعتبارات	57
استمارة البحث	60
الموافقة المستنيرة	61
1-10- طرق التحليل الإحصائي	62
1-11- موجز	63
الفصل الثاني: النتائج Results	64
2-1- تمهيد	64
2-2- النتائج	64
2-2-1- دراسة الجنس في عينة البحث	64
2-2-2- دراسة العمر في عينة البحث	65
2-2-3- دراسة قياسات الجسم	65
2-2-4- دراسة وجود قصة عائلية للداء الزلاقي	66
2-2-5- التظاهرات والعلامات السريرية	66
2-2-6- دراسة نتائج التحاليل المخبرية	67
2-2-7- دراسة نوع ودرجة فقر الدم	68
2-2-8- دراسة نتيجة خزعة الأمعاء الدقيقة	69
2-2-9- دراسة علاقة فقر الدم مع الجنس	69
2-2-10- دراسة علاقة فقر الدم مع العمر	70
2-2-11- دراسة علاقة فقر الدم مع قياسات الجسم	71
2-2-12- دراسة علاقة فقر الدم مع التظاهرات والعلامات السريرية	72
2-2-13- دراسة علاقة فقر الدم مع نتائج التحاليل المخبرية	73
2-2-14- دراسة علاقة فقر الدم مع نتيجة خزعة الأمعاء	74
2-2-15- دراسة علاقة شدة فقر الدم مع قياسات الجسم	75
2-2-16- دراسة علاقة شدة فقر الدم مع نتائج التحليل المخبرية	76
2-2-17- دراسة علاقة شدة فقر الدم مع نتيجة خزعة الأمعاء	76

2-2-18- دراسة علاقة نتيجة خزعة الأمعاء مع أضداد الترانس غلوتاميناز	77
2-2-19- دراسة التغيرات المخبرية بعد الحمية والعلاج بمعيضات الحديد	77
2-3- موجز	78
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المُشَابهة	**79**
3-1- تمهيد	79
3-2- المقارنات مع الدراسات العالمية المشابهة	79
3-2-1- مقارنة العمر والجنس وانتشار فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي عند الأطفال	79
3-2-2- مقارنة انتشار الأعراض والعلامات عند مرضى الداء الزلاقي	81
3-2-3- مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع الجنس والعمر والقصة العائلية	82
3-2-4- مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع الأعراض	84
3-2-5- مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع التحاليل المخبرية	85
3-2-6- مقارنة التغيرات المخبرية بعد الحمية والعلاج بمعيضات الحديد	86
3-3- موجز	86
الفصل الرابع: المناقشة Discussion	**87**
4-1- تمهيد	87
4-2- مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج	87
4-3- موجز	91
الجزء الثالث: الخلاصة Conclusion	**92**
1-1- تمهيد	92
1-2- الاستنتاجات	92
1-3- صعوبات البحث	92
1-4- التوصيات	93
المراجع References	**94**
ملاحق البحث Appendices	**113**

1- جدول تصنيف Z-score لقياس الوزن إلى الطول للأطفال بعمر 1-24 شهراً بحسب منظمة الصحة العالمية.	**113**
2- جدول تصنيف Z-score لمشعر كتلة الجسم للأطفال بعمر أكبر من 24 شهراً بحسب منظمة الصحة العالمية.	**116**
Abstract	**123**

قائمة الجداول List of Tables

اسم الجدول ورقمه	الصفحة
الجدول (1-1): مجموعة الخطورة العالية للإصابة بالداء الزلاقي	12
الجدول (1-2): الأعراض الخارج معوية المرافقة للدء الزلاقي	16
الجدول (1-3) :الأمراض التي تسبب ضمور الزغابات (عدا الزلاقي)	21
الجدول (1-4): تصنيف Marsh-Oberbuber المُعدَّل	23
الجدول (1-5): يوضح القيم الأخرى لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد عند مرضى الداء الزلاقي	47
الجدول (1-6): يوضح التوصيات لإعطاء الحديد الوريدي	50
الجدول (1-7): الإجراءات الواجب اتخاذها في حالة حدوث آثار جانبية لتسريب الحديد الوريدي	50
الجدول (2-1): دراسة الجنس في عينة البحث	64
الجدول (2-2): دراسة العمر في عينة البحث	65
الجدول (2-3): دراسة قياسات الجسم	65
الجدول (2-4): دراسة وجود قصة عائلية مُثبِتَة للداء الزلاقي	66
الجدول (2-5): دراسة التظاهرات والعلامات السريرية	66
الجدول (2-6): دراسة نتائج التحاليل المخبرية	67
الجدول (2-7): دراسة نوع ودرجة فقر الدم	68
الجدول (2-8): دراسة نتيجة خزعة الأمعاء الدقيقة	69
الجدول (2-9): دراسة علاقة فقر الدم مع الجنس	69
الجدول (2-10): دراسة علاقة فقر الدم مع العمر	70
الجدول (2-11): دراسة علاقة فقر الدم مع قياسات الجسم	71
الجدول (2-12): دراسة علاقة فقر الدم مع التظاهرات والعلامات السريرية	72
الجدول (2-13): دراسة علاقة فقر الدم مع نتائج التحاليل المخبرية	73
الجدول (2-14): دراسة علاقة فقر الدم مع نتيجة خزعة الأمعاء	74
الجدول (2-15): دراسة علاقة شدة فقر الدم مع قياسات الجسم	75
الجدول (2-16): دراسة علاقة شدة فقر الدم مع نتائج التحليل المخبرية	76
الجدول (2-17): دراسة علاقة شدة فقر الدم مع نتيجة خزعة الأمعاء	76

الجدول (2-18): دراسة علاقة نتيجة خزعة الأمعاء مع أضداد الترانس غلوتاميناز	**77**
الجدول (2-19): دراسة التغيرات المخبرية بعد الحمية والعلاج بمعيضات الحديد	**77**
الجدول (2-20): مقارنة العمر والجنس وانتشار فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي عند الأطفال	**79**
الجدول (2-21): مقارنة انتشار الأعراض عند مرضى الداء الزلاقي	**81**
الجدول (2-22): مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع الجنس والعمر والقصة العائلية	**82**
الجدول (2-23): مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع الأعراض	**84**
الجدول (2-24): مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع التحاليل المخبرية	**85**
الجدول (2-25): مقارنة التغيرات المخبرية بعد الحمية والعلاج بمعيضات الحديد	**86**

قائمة الأشكال List of Figures

اسم الشكل ورقمه	الصفحة
الشكل (1–1): التغيرات النسيجية المميزة المُشَاهدة في الداء الزلاقي كما وُصِفَتْ حسب تصنيف مارش المُعدَّل	24
الشكل (1–2): يوضح خوارزمية تشخيص الداء الزلاقي عند الأطفال	26
الشكل (1–3): يوضح تشخيص عوز الحديد ID	33
الشكل (1–4): يوضح العوامل المؤثرة على حدوث قفر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي	46

Table of Abbreviations جدول المصطلحات والاختصارات الطبية

الاختصار	الشرح
CD	Celiac Disease الداء الزلاقي
ID	Iron Deficiency عوز الحديد
IDA	Iron Deficiency Anemia فقر الدم بعوز الحديد
ESPGHAN	European Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition الأكاديمية الأوروبية لأمراض الهضم والكبد والتغذية
NASPGHAN	Noth American Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition الأكاديمية الأمريكية لأمراض الهضم والكبد والتغذية
S.td	Standard Deviation الانحراف المعياري

الملخص

خلفية البحث:

الداء الزلاقي مرض شائع يصيب الأطفال والبالغين بكل الأعمار، وتتنوع التظاهرات السريرية للداء الزلاقي وتختلف بحسب العمر، ويُعَدُّ فقر الدم بعوز الحديد من الأمراض الشائعة في الطفولة والذي ينجم عن نقص الوارد الغذائي أو سوء الامتصاص.

هدف البحث:

يهدف البحث لدراسة العلاقة بين الداء الزلاقي وفقر الدم عند الأطفال، وتأثير الحمية ومركبات الحديد على العلاج.

مواد البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة استرجاعية تقدمية، شملت الأطفال المشخص لهم داء زلاقي بمعايير سريرية ومخبرية ونسيجية ، المراجعين للعيادة الهضمية والتنظير و المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق والذين أظهروا تحسن على الحمية بعد شهرين من المتابعة في الفترة ما بين 2016/7/1 إلى 2022/7/1.

النتائج:

ضمت الدراسة 322 طفلاً (152 أنثى، 170 ذكراً، متوسط العمر 7.4±2.9 عاماً)، 21 طفلاً (6.5%) بعمر عامين أو أصغر.

227 طفلاً كان لديهم فقر الدم (70.5%)، حيث 36 طفلاً لديهم فقر دم خفيف و157 طفلاً لديهم فقر دم متوسط و 34 طفلاً لديهم فقر دم شديد، 147 طفلاً لديهم فقر دم بعوز الحديد و80 طفلاً لديهم فقر دم مختلط.

كانت العلاقة مهمة إحصائياً بين فقر الدم وكل من جنس الذكور، انخفاض مشعر كتلة الجسم BMI و Z score الوزن و Z score BMI، فشل النمو، نقص الشهية، الإقياء، ارتفاع أضداد الترانس غلوتاميناز أكثر من 10 أضعاف، خزعة الأمعاء الدقيقة من النمط مارش 2 و 3.

كانت العلاقة مهمة إحصائياً بين شدة فقر الدم وكل من انخفاض مشعر كتلة الجسم BMI و Z score الوزن و Z score الطول و Z score BMI، فشل النمو، الاسهال المزمن، الألم البطني، نقص الشهية، الإقياء، ارتفاع أضداد الترانس غلوتاميناز أكثر من 10 أضعاف، خزعة الأمعاء الدقيقة من النمط مارش 3.

إن الحمية الخالية من الغلوتين مع إضافة مركبات الحديد لمدة 6 أشهر عند 109 من مرضى الداء الزلاقي المصابين بفقر الدم أدت إلى ارتفاع الخضاب (2.3 غ/دل) و MCV (16.1 فيمتولتر)

وحديد المصل (17 مكغ/دل) والفيريتين (5.1 نانوغرام/مل) وانخفاض الترانسفيرين (109.7 ملغ/دل)، وكان الفرق مهماً إحصائياً.

الاستنتاجات:

بلغت نسبة انتشار فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي الأطفال 70.5%، يعتبر كل من جنس الذكور وانخفاض مشعر كتلة الجسم BMI و Z score الوزن و Z score BMI، فشل النمو، نقص الشهية، الإقياء، ارتفاع أضداد الترانس غلوتاميناز أكثر من عشرة أضعاف، خزعة الأمعاء الدقيقة من النمط مارش 2 و 3 عوامل خطر للإصابة بفقر الدم. يُوصَى بتحري وجود الداء الزلاقي عند كل الأطفال المصابين بفقر الدم خاصة المُعنِّد على العلاج.

كلمات رئيسة (مفتاحية):الأطفال، الداء الزلاقي، فقر الدم بعوز الحديد.

الجزء التمهيدي:

1- المقدمة:

الداء الزلاقي مرض شائع ينجم عن استجابة مناعية شاذة للغلوتين الموجود في بعض الحبوب كالقمح والشعير والشيلم، يحدث عند اشخاص المؤهبين وراثياً بامتلاكهم انماطاً خاصة من المستضد الانساني للكريات البيض HLA، وهو يصيب الأطفال والبالغين بكل الأعمار وتتنوع التظاهرات السريرية للزلاقي وتختلف بحسب العمر فنلاحظ سيطرة الأعراض الهضمية كتمدد البطن والإسهال المزمن والألم البطني والقهم في الأعمار الصغيرة بين 9–24 شهراً، بينما نجد في الأعمار الأكبر زيادة في نسبة حدوث فقر الدم وفشل النمو إضافة الى نقص تصنع ميناء الأسنان وارتفاع المستوى المصلي لخمائر الكبد وزيادة في حدوث الأعراض العصبية كالرنح وتكلسات الفص القفوي[Hill et al., 2005, 1-19].

2- المشكلة االبحثية:

يُعَدّ فقر الدم واحداً من اكثر التظاهرات غير الهضمية للداء الزلاقي شيوعاً إن لم يكن الأشيع، ويُعَدُّ فقر الدم ناقص الصباغ صغير الكريات النمط الأكثر مشاهدة لفقر الدم في سياق الداء الزلاقي ويتميز بتعنيده على العلاج المعيض المناسب[Tesei, 2003, 1415-1423].

3- تساؤلات البحث:

في هذه الدراسة سنحاول الإجابة عن سؤالين:

1. ما هي العلاقة بين الداء الزلاقي وفقر الدم بعوز الحديد عند الاطفال؟
2. ما هي عوامل الخطر لحدوث فقر الدم عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي، وتأثير الحمية ومركبات الحديد على العلاج.

4- فرضيات البحث:

الداء الزلاقي يؤثر على الامتصاص في الأمعاء مما يؤهب لحدوث نقص بالعناصر الداخلة في اصطناع كريات الدم الحمراء وعلى رأسها الحديد مما يؤهب لحدوث فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال المصابين.

5- مسلمات البحث:

تشمل أعراض الداء الزلاقي فقر الدم وقد يكون العرض الوحيد مما قد يجعله مشكلة تشخيصية في غياب الأعراض الهضمية الموجهة.

6- هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين الداء الزلاقي وفقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال، وتأثير الحمية ومركبات الحديد على العلاج.

7- أهمية البحث:

إن التظاهرات السريرية للداء الزلاقي متنوعة تتراوح بين تظاهرات نموذجية وتظاهرات غير نموذجية ومنها التظاهرات الدموية وخاصة فقر الدم الذي من الممكن أن يكون التظاهرة البدئية أو الوحيدة للمرض و الذي يجب أن يُؤخَذ بالحسبان إذا كان غير مفسر أو مقاوم على المعالجة لإجراء دراسة مسحية والبحث عن وجود داء زلاقي مرافق والمعالجة الباكرة التي من الممكن أن تمنع العديد من الاختلاطات.

8- حدود البحث:

❖ الدراسة حشدية راجعة في جزء كبير منها مما يؤثر على توفر بعض الاستقصاءات في أضابير المرضى.

❖ لم تتوفر بيانات متابعة للعديد من المرضى ولم نتمكن من الاتصال مع قسم كبير منهم.

9- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: **دراسة مقطعية مستعرضة استرجاعية تقدمية A Prospective Retrospective Cross-Sectional Study**، شملت مجموعة من الأطفال المشخص إصابتهم بالداء الزلاقي بمعايير تشخيصية مخبرية ونسيجية وسريرية المقبولين والمراجعين للعيادة الهضمية و التنظير في مشفى الأطفال بدمشق والذين أظهروا تحسناً على الحمية بعد شهرين من المتابعة في الفترة ما بين 2016/7/1 إلى 2022/7/1، **وفق المعايير الآتية:**

معايير القبول:

❖ العمر < 13 عاماً.

❖ الأطفال المشخص إصابتهم بالداء الزلاقي بالمعايير السابقة (أعراض سريرية ، إيجابية الأضداد ، خزعات نسيجية ، تحسن سريري ومخبري على الحمية)

معايير الاستبعاد:

☒ وجود قصة عائلية لشذوذات في رحلان الخضاب مثل التلاسيميا أو اضطرابات دموية مشخَّصة تفسر سبب فقر الدم.

☒ وجود مصدر للنزف بنتيجة التنظير الهضمي العلوي (التهاب معدة بالهليوباكتر أو فتق حجابي أو بوليب أو قرحة أو غيرها).

☒ رفض الاشتراك في البحث.

☒ لم تكتمل البيانات.

المواد والطرائق:

بعد الحصول على الموافقة على إجراء البحث من قبل إدارة المشفى وأخذ موافقة ذوي الطفل على الاشتراك في البحث، أُجرِيَ الآتي:

❖ مراجعة ملفات مرضى الداء الزلاقي المشخصين ، والتأكد من تحقيقها لمعايير البحث تم تسجيل البيانات والمعلومات الآتية:

✓ العمر والجنس.

✓ القصة السريرية مع السوابق المرضية والدوائية والعائلية، والأعراض والشكايات.

✓ نتيجة الفحص السريري وتقييم الحالة التغذوية للطفل.

✓ نتائج التحاليل الدموية (HGB، MCV، Fe، Ferritin، اللطاخة الدموية، أضداد الترانس غلوتاميناز IgA، واختبار IgA الكلي).

✓ نتيجة التنظير الهضمي العلوي.

✓ التشخيص النهائي.

❖ دُوِّنَتْ المعلومات على استمارة خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) الإحصائي (حُسِبَتْ التكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها، ومُثِّلَتْ القيم

الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري)، وتم اعتماد الاختبار الإحصائي test Chi-square X2لدراسة المتغيرات الفئوية و Mann-Whitney U test لدراسة المتغيرات المستمرة وحساب الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات، واعتُمِدَتْ قيمة $P\leq0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم) واستخلاص النتائج، ثم قُورِنَتْ مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.

10- الدراسات المرجعية:

- **في دراسة للباحث Kuloğlu[Kuloğlu et al.,2009, 617-623]:** وُجِدَ أن حوالي 81.6% من مرضى الداء الزلاقي الأطفال لديهم فقر دم بعوز الحديد، وكانت النسبة عند وجود أعراض نموذجية 89% في حين بلغت 67.6% عند عدم وجود هذه الأعراض النموذجية.
- **في دراسة للباحث [RepoRepo et al.,2017, 56-62]:** وُجِدَ أن 30.1% من الأطفال المصابين بالداء الزلاقي لديهم فقر دم، وبنتيجة خزعة الأمعاء الدقيقة كانت النسبة أعلى عند وجود ضمور كلي للزغابات المعوية (62.5%) من النسبة عند وجود ضمور جزئي (22.4%).
- **في دراسة للباحث Sansotta [Sansottaet al., 2018, 48-52]:** وُجِدَ أن 12% من الأطفال المصابين بالداء الزلاقي لديهم فقر دم بعوز الحديد.
- **في دراسة للباحث Carrocccio [Carroccio et al., 1998, 673-678]:** وُجِدَ أن نسبة انتشار فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي وصلت إلى 70%.
- **في دراسة للباحث Bottaro [Bottaro et al., 1999, 691-696]:** وُجِدَ أن 34.8% من الأطفال المصابين بالداء الزلاقي لديهم فقر دم بعوز الحديد.

11- مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء والمراجع:

الجزء الأول:

وهو القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، **ويتكون هذا الجزء من فصلين:**

- **الفصل الأول:الداء الزلاقي عند الأطفال:** ويحوي إمراضية ووبائيات والصورة السريرية والتظاهرات خارج المعوية والأمراض المرافقة والتشخيص والعلاج والاختلاطات والتدبير للداء الزلاقي.
- **الفصل الثاني: عوز الحديد عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي:** ويحوي لمحة عن استقلاب الحديد، و انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم عند الأطفال، وانتشار فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي، وتدبير فقر الدم وعوز الحديد في حالات الداء الزلاقي المختلفة.

الجزء الثاني:

ويتضمن القسم العملي، وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم، **ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:**

- **الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** ويحوي خلفية البحث، وتساؤلات البحث، وهدف البحث، ومواد وطرائق البحث (تصميم الدراسة – عينة الدراسة– معايير الادخال والاستبعاد – المواد والطرائق)، الاعتبارات الأخلاقية، حجم العينة، المفاهيم

والاعتبارات، استمارة البحث العلمي المُستَخدمة، الموافقة المستنيرة، طرق التحليل الإحصائي المُستَخدمة.

- **الفصل الثاني: النتائج:** ويحوي عرض للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.
- **الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة:** ويحوي مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع: المناقشة:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا لها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.

الجزء الثالث: الخلاصة Conclusion:

وتحوي الاستنتاجات والصعوبات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

المراجع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: الداء الزلاقي عند الأطفال

Celiac Disease in Children

1-1- تمهيد:

يُعرَّف الداء الزلاقي بأنه مرض جهازي متواسط مناعياً ينجم عن تناول الغلوتين gluten وما يرتبط به من عناصر مثل البرولامين prolamine في الأفراد المستعدين وراثياً، ويتميز بوجود مجموعات مختلفة من الإصابات في الأمعاء الدقيقة، والأضداد النوعية للداء الزلاقي، ومستضدات الكريات البيض البشريةhuman leukocyte antigen مثل HLA-(DQ2) و HLA-(DQ8)، والمظاهر السريرية المعتمدة على تناول الغلوتين gluten-dependent clinical manifestations [1,2]، ويوُجِدَ الغلوتين في القمح والشعير والشيلم rye والشوفان oats [3].

1-2- الإمراضية Pathogenesis:

إن العناصر الرئيسية المساهمة في حدوث الداء الزلاقي هي الأنماط الجينية HLA-DQ2 و HLA-DQ8، إضافةً إلى العوامل البيئية (تناول الغلوتين)، وأضداد ناقل الغلوتامين النسيجي tissue transglutaminase antibody (tTG) التي من المعروف أنها تؤثر تأثيراً مهماً في التسبب بالمرض[4] بما فيه من فقدان لوظيفة الحاجز المعوي، والاستجابة المناعية الخلقية ما قبل الالتهابية المُحرَّضة بواسطة الغلوتين gluten-induced proinflammatory innate immune response، والاستجابة المناعية التكيفية غير الملائمة inappropriate adaptive immune response، والميكروبيوم المعوي gut microbiome غير المتوازن، كل هذه العناصر تُعَدُّ جميعها من الأسباب المناعية الذاتية للداء الزلاقي[4].

إن أكثر من 99٪ من مرضى الداء الزلاقي لديهم HLA-DQ2 أو HLA-DQ8 مقارنةً بـ 40٪ في عموم الأطفال[5]، كما اقترحت الفرضيات أن: حليب الثدي، وطريقة الولادة، وسن تناول الغلوتين عند الرضع هي من العوامل التي تشكل خطراً للإصابة بالداء الزلاقي، ومع ذلك هنالك معلومات محدودة في دراسات راجعة retrospective على أن تلك العوامل تؤثر على خطر الإصابة بالداء الزلاقي[6].

علاوةً على ذلك فقد اقترحت الدراسات أن التهابات الجهاز الهضمي gastrointestinal system infections (GIS) مثل: الإصابة بفيروس الروتا قد تزيد من خطر الإصابة بالداء الزلاقي، وبالتالي فإن لقاح فيروس روتا قد يُقلِّل تقليلاً كبيراً من خطر الإصابة بالداء الزلاقي[1].

1-3- الوبائيات Epidemiology:

يُقدَّر انتشار الداء الزلاقي بين عامة الأطفال بنسبة 1٪ في العالم[7]، وقد بلغ مُعدَّل الانتشار المصلي للداء الزلاقي 1.4% وانتشار الداء الزلاقي المُثَبَّتَ بالخزعة 0.7% في العالم، وإن انتشاره يختلف بحسب التنوع الجغرافي والعرقي، وإن أعلى مُعدل انتشار هو في أوروبا 0.8٪ وأوقيانوسيا 0.8٪ وأدنى انتشار في أمريكا الجنوبية 0.4٪، وكانت نسبة انتشار الداء الزلاقي المُثَبَّتَ بالخزعة أعلى بنسبة 1.5 ضعف عند النساء بالنسبة الرجال، وحوالي ضعفين عند الأطفال بالنسبة للبالغين، وقد يكون سبب هذا الاختلاف هو العوامل الوراثية (مستضدات كريات الدم البيضاء البشرية HLA والجينات غير HLA)، والعوامل البيئية مثل استهلاك القمح، والعمر عند تناول الغلوتين، والتهابات الجهاز الهضمي، واستخدام مُثبِطات مضخة البروتون PPI والصادات الحيوية[8].

يمكن أن يحدث الداء الزلاقي في أي عمر من الطفولة المبكرة إلى الشيخوخة، ومع وجود ذروتان أساسيتان؛ تحدث الذروة الأولى بعد تناول الغلوتين خلال أول عامين من العمر، بينما تحدث الذروة

الثانية في العقد الثاني أو الثالث من العمر، ويصعب تشخيص الداء الزلاقي لأن أعراضه تختلف من مريض لآخر[9].

ازداد انتشار الاضطرابات الهضمية زيادةً ملحوظة في الثلاثين عاماً الماضية، والسبب في ذلك ليس فقط زيادة معرفة ووعي الأطباء حول المرض، ولكن أيضاً بسبب الاستخدام الواسع النطاق لاختبارات تشخيصية عالية الحساسية ومُحدِّدة للداء الزلاقي[10]، فعلى سبيل المثال زاد معدَّل تشخيص الإصابة بالداء الزلاقي لدى الأطفال في كندا بمقدار ثلاثة أضعاف بعد استخدام اختبار أضداد غمد الليف العضلي endomysial antibody (EMA) [11]، وعلى الرغم من زيادة الوعي والمعرفة حول الداء الزلاقي فلا يزال هنالك 95٪ من المصابين بهذا المرض غير مُشخَّصين[12].

أظهرت بعض الدراسات أن مدة التأخر في تشخيص الداء الزلاقي تتراوح بين 4 و 10 سنوات[13]، وهنالك عديد من الحالات التي لم تُشَخَّصْ حتى في البلدان المتقدمة؛ وإن عدد قليل من المرضى لديهم علامات سريرية مهمة وواضحة لتشخيص الداء الزلاقي؛ والغالبية لديه علامات غير نمطية أو أعراض غامضة؛ لذلك لا يتم التثَبُتَ من التشخيص[14]، وقد يكون سبب التأخر في التشخيص هو محدودية الوصول إلى اختبارات التشخيص المصلي في البلدان النامية ونقص المتخصصين ذوي الخبرة في هذا المجال[15].

إن خطر الإصابة بالداء الزلاقي يكون أعلى لدى أقارب الدرجتين الأولى والثانية من مرضى الداء الزلاقي، ومتلازمة داون، والداء السكري من النمط الأول، وعوز الغلوبيولين المناعي A الانتقائي IgA، والتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي، ومتلازمة تورنر Turner Syndrome، ومتلازمة ويليامز Williams syndrome [16] كما هو مُوضَّح في الجدول (1-1)، كما أسهمت اختبارات التحري عن الداء الزلاقي في المجموعات المُعرَّضة للخطر مثل: المصابين بالداء السكري من النمط الأول، وأمراض

الغدة الدرقية المناعية الذاتية، وأقارب الدرجة الأولى لمرضى الداء الزلاقي في زيادة تشخيص الداء الزلاقي[17].

الجدول (1-1): مجموعة الخطورة العالية للإصابة بالداء الزلاقي[1]
الأقارب من الدرجة الأولى والثانية
الداء السكري من النمط الأول
أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية
متلازمة داون Down Syndrome
متلازمة تورنر Turner Syndrome
متلازمة ويليامز Williams Syndrome
عوز الغلوبين المناعيِ A الانتقائي IgA
التهاب المفاصل الرثياني الشبابي المزمن Juvenile Chronic Arthritis

إن نسبة انتشار الداء الزلاقي في أقارب المصابين من الدرجة الأولى تصل إلى 10-20%[18]، ففي دراسة حديثة للباحث ساهين Sahin وزملائه[19] لُوحِظَ انتشار الداء الزلاقي في أشقاء الأطفال المصابين بنسبة 3.9٪، كما أنَّ نسبة الانتشار في التوائم أحادية الزيجوت monozygotic twins كانت 75٪-80٪[20].

في السنوات الأخيرة، كانت هناك زيادة ملحوظة في عدد الأشخاص الذين يتبعون نظاماً غذائياً خالياً من الغلوتين، علاوةً على ذلك فقد لُوحِظَ أن أقارب المرضى من الدرجة الأولى يبدؤون بإتباع نظام غذائي خالي من الغلوتين قبل إجراء الاختبارات المصلية للداء الزلاقي[21]، لذلك يجب الانتباه قبل إجراء الاختبارات المصلية إلى ما إذا كان الفرد يتبع نظاماً غذائياً خالياً من الغلوتين، فهنا قد تعطي نتيجة الاختبارات المصلية سلبية كاذبة، وسيكون من الصعب تشخيص الإصابة بالداء الزلاقي، وبالتالي يجب على المرضى تناول الأطعمة التي تحتوي على الغلوتين لفترة 2-8 أسابيع قبل إجراء الاختبارات المصلية[22].

1-4- الصورة السريرية Clinical Manifestations:

تحدث الأعراض السريرية عادةً عند الأطفال بعد تناول الحبوب المحتوية على الغلوتين بمدة ما بين 4-24 شهراً، وقد يكون هناك تأخير أو مدة كامنة بين تناول الغلوتين وظهور الأعراض[23].

إن الأعراض الرئيسية للداء الزلاقي: هي الإسهال المزمن، وآلام البطن المتكررة، والغثيان، والإقياءات، وانتفاخ البطن، أما الأعراض الشائعة خارج المعوية هي فشل النمو، وقصر القامة، وفقر الدم المزمن، وهشاشة العظام، وتأخر البلوغ، ونقص تصنع ميناء الأسنان dental enamel defect، والهياج irritability، والتعب المزمن، واعتلال الأعصاب neuropathy، والتهاب المفاصل، وآلام المفاصل arthralgia، وانقطاع الطمث، وارتفاع أنزيمات الكبد[24].

عادةً ما تكون الأعراض عند الرضع مختلفةً عن الأطفال الأكبر سناً، وعادةً ما يُلاحَظ: الإسهال، وفقدان الشهية، وانتفاخ البطن، وآلام البطن عند الأطفال الأصغر سناً، أما إذا تأخر التشخيص فيمكن ملاحظة: فشل النمو، والهياج، وأعراض سوء التغذية الحاد.

قد تحدث عادةً الأعراض الهضمية مثل: الإسهال، والغثيان، والإقياء، وآلام البطن، وانتفاخ البطن، وفقدان الوزن، والإمساك عند الأطفال الأكبر سناً، اعتماداً على كمية الغلوتين[23]، وتظهر الأعراض الهضمية مثل: الإسهال في حوالي 50٪ من المرضى[25]، وقد تَغيَّرت الصورة السريرية للداء الزلاقي تغيراً كبيراً في العقود القليلة الماضية[26].

تظهر الأعراض الكلاسيكية للمرض عند نسبة قليلة من المرضى، بينما يعاني الأطفال الأكبر سناً من أعراض اقل حدة أو لا نموذجية، وتكون الأعراض الهضمية خفيفة أو غير نوعية[27].

في العشرين عاماً الماضية ثَبُتَ أن الأعراض تكون أقل حدة عند الأطفال الذين شُخِّصَ لديهم داء زلاقي وهم بعمر أصغر عند التشخيص، كما أن المتابعة الدقيقة، والالتزام الصارم بالنظام الغذائي

الخالي من الغلوتين كان أعلى في السنوات العشرة الماضية، وعودة الاختبارات المصلية إلى القيم الطبيعية كانت أسرع مما كانت عليه في العقد الماضي[28].

في الآونة الأخيرة لُوحِظَ أن الداء الزلاقي يتظاهر سريرياً بشكل أكبر بأعراض خارج هضمية[29,30]، وإن السبب الدقيق لذلك لايزال غير واضح .

1-5- التظاهرات الخارج معوية Extra-Intestinal Manifestations:

شُوهِدَت الأعراض الخارج هضمية عند حوالي 60٪ من مرضى الاضطرابات الهضمية لدى الأطفال[31] كما هو مُوضَّح في الجدول (1-2)، وإن قصر القامة هي التظاهر الأكثر شيوعاً عند الأطفال[32]، وإن 10-47.5٪ من الأطفال المصابين بالداء الزلاقي يُعَانون من قصر القامة عند التشخيص[33]، ووُجِدَ أن 19-59% من الأسباب غير الغدية لقصر القامة هي بسبب الداء الزلاقي[34]، وإن البدء بنظام غذائي خالي من الغلوتين في وقتٍ مبكر يُسبِّب نمواً سريعاً و زيادة وزن خاصةً في الأشهر الستة الأولى من التشخيص، وعادةً ما يتم الوصول إلى الطول الطبيعي خلال 3 سنوات بعد التشخيص، وإذا لم يحدث الوصول إلى الطول الطبيعي على الرغم من إتباع نظام غذائي صارم خالي من الغلوتين، عندها يجب إجراء تقييم غدي لاستبعاد نقص هرمون النمو[35].

إن قصور الغدد التناسلية عند الأطفال الإناث وتأخر البلوغ عند الأطفال الذكور بسبب مقاومة الأندروجين هو تظاهر شائع عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي غير المُشخَّصين أو غير المُعَالجين[36]، وقد لُوحِظَ البلوغ المتأخر في 10-20٪ من مرضى الداء الزلاقي[37] وعامةً يحدث البلوغ خلال 6-8 أشهر بعد بدء نظام غذائي خالي من الغلوتين، وإذا استمر البلوغ المتأخر عندها يجب إحالة المريض إلى طبيب أطفال مُختَص بأمراض الغدد الصماء للمزيد من التقييم لاضطرابات الجهاز التناسلي الأخرى[38].

يُلاحظ فقر الدم الناجم عن عوز الحديد عند 40٪ من الأطفال المُصَابين بالداء الزلاقي[39]، ونظراً لأنَّ امتصاص الحديد يكون في الجزء الأول من العفج الذي بدوره يتأثر أساساً عند مرضى الداء الزلاقي، فإن فقر الدم الناجم عن عوز الحديد شائع في سياق الإصابة بهذا المرض، وإن 84٪ من الأطفال المُصَابين بالداء الزلاقي قد شُفِيُوا تماماً من فقر الدم الناجم عن عوز الحديد بإتباع نظام غذائي صارم خالي من الغلوتين والعلاج بمكملات الحديد في غضون 12–24 شهراً[33].

كما لُوحِظَ ارتفاع الخمائر الكبدية في 9–14٪ من مرضى الداء الزلاقي[40]، وغالباً ما تكون الإصابة الكبدية قابلة للعكس، ونادراً ما يحدث قصور كبدي[41]، ولقد اقتُرِحَ أنه نتيجة للتعرض للمزيد من السموم الكبدية خلال الدورة الدموية البابية بسبب تغير نفاذية الأمعاء [42]، وإن الاستجابة لنظام غذائي صارم خالي من الغلوتين تكون عادةً ممتازة، فتعود أنزيمات الكبد المرتفعة إلى قيمها الطبيعية بنسبة 75–90٪ خلال 12–24 شهراً مع إتباع نظام غذائي صارم خالي من الغلوتين[43].

عادةً ما تظهر هشاشة العظام osteopenia وتخلخل العظام osteoporosis عند المرضى الذين يعانون من الداء الزلاقي، وإن حوالي 75٪ من المرضى يعانون من هشاشة العظام و حوالي 10–30٪ يعانون من تخلخل العظام[44]، ويحدث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي hyperparathyroidism بسبب عدم كفاية امتصاص فيتامين D والكالسيوم من الغشاء المخاطي المعوي التالف وهو شائع بنسبة 12–54٪ عند مرضى الداء الزلاقي[45]، ولُوحِظَت عودة مستويات فيتامين D والكالسيوم في الدم إلى القيم الطبيعية خلال السنة الأولى بعد إتباع نظام غذائي صارم خالي من الغلوتين[46].

إن أكثر اضطرابات المفاصل والعضلات شيوعاً في الداء الزلاقي هي الاعتلال العضلي وآلام المفاصل والتهاب المفاصل غير التآكلي non-erosive arthritis [47]، ونظراً لأن ألم المفاصل يظهر غالباً بعد سن 12 عاماً فإن أكثر الأعراض المكتشفة شيوعاً عند الأطفال هو التهاب الغشاء

المفصلي تحت السريري، وأكثر المفاصل تأثراً هو مفصل الركبة ونسبة حدوثه تتراوح بين ما 5–10٪[32]، ونظراً لأن الأعراض المفصلية خفيفة فإن التصوير الإيكوغرافي مهم في تشخيص اضطرابات المفاصل.

إن أكثر الأعراض العصبية شيوعاً هو الصداع headache، والذي يحدث عند حوالي 20٪ من مرضى الداء الزلاقي، وفي حالات نادرة لُوحِظَ رنح ataxia واعتلال الأعصاب neuropathy بنسبة 0.1–7.4٪[48]، وانتشار الصرع epilepsy بنسبة (1.43 مرة) عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي مقارنةً بعموم الأطفال[49]، ولكن العلاقة بين الصرع والداء الزلاقي لا تزال غامضة حتى الآن.

وتظهر الدراسات الحديثة وجود عيوب في الميناء بنسبة مابين 55–64٪ من مرضى الداء الزلاقي[50].

لُوحِظَ التهاب الفم القلاعي عند 46٪ من مرضى الداء الزلاقي[51]، وعلى الرغم من أن آليته غير معروفة على وجه التحديد[52]، إلا أنه عادةً ما يُعَالَجْ تماماً بإتباع نظام غذائي صارم خالي من الغلوتين[53].

الجدول (1–2): الأعراض الخارج معوية المرافقة للدء الزلاقي[1]
قصر القامة
فقر الدم
هشاشة العظام
تخلخل العظام
تأخر البلوغ
نقص تصنع مينا الأسنان
التهاب الجلد الحلئي الشكل
التهاب الفم القلاعي المتكرر
اعتلال الأعصاب المحيطية
الصرع – الرنح – الصداع

التهاب المفاصل – آلام المفاصل
العقم
انقطاع الطمث
ارتفاع أنزيمات الكبد
الثعلبة
القلق والاكتئاب

1-6- الأمراض المرافقة للداء الزلاقي Associated Diseases with Celiac Disease:

إن خطر التعرض للإصابة بأمراض المناعة الذاتية الأخرى أعلى بـ 3-5 مرات لدى مرضى الداء الزلاقي مقارنةً بعموم الأطفال[54].

وإن المرض المرافق الأكثر شيوعاً للداء الزلاقي هو الداء السكري من النمط الأول نظراً لوجود عوامل وراثية مشتركة بينه وبين الداء الزلاقي[55]، حيث وُجِدَ HLA-DQ2 في حوالي 90-95٪ من مرضى الداء الزلاقي و50٪ من مرضى الداء السكري من النمط الأول، و HLA-DQ8 في حوالي 10٪ من مرضى الداء الزلاقي وحوالي 70٪ من مرضى الداء السكري من النمط الأول[56]، ووجدت دراسة أن نسبة انتشار الداء الزلاقي عند المرضى المصابين بالداء السكري من النمط الأول هي حوالي 6 أضعاف من نسبة انتشارها في عموم الأطفال[57]، وكذلك وُجِدَ انتشار الداء الزلاقي بنسبة 2.4-16.4٪ في الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول[58]، وبناءً على ذلك فإنَّ هنالك إجماعاً حول التحري عن الإصابة بالداء الزلاقي عد مرضى الداء السكري الذين شُخِصَوا حديثاً[59]، ويُوصَى بإجراء اختبار تحري الداء الزلاقي عند تشخيص الداء السكري من النمط الأول وبعدها تُجرَى اختبارات الداء الزلاقي كل عامين[60]، وفي دراسةٍ أخرى تمت التوصية بضرورة فحص الأطفال المصابين بالداء السكري النمط الأول للتحري عن إصابتهم بالداء الزلاقي مرةً واحدة في السنة خلال السنوات الخمس

الأولى[58]، وفي دراساتٍ أخرى جرت التوصية بإجراء اختبارات مصلية للداء الزلاقي خلال أول عامين عند تشخيص الداء السكري من النمط الأول ثم بعد 5 سنوات من تشخيصه أيضاً[59]. إن 58–85٪ من مرضى الداء السكري من النمط الأول الذين شُخِصوا بالإصابة بالداء الزلاقي لا يعانون من أية أعراض لذلك فإن التشخيص المُبَكِّر للداء الزلاقي مهم جداً لمنع المضاعفات طويلة الأمد مثل: الفشل في النمو، وهشاشة العظام، والعقم، والأورام الخبيثة [59].

إن أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية مرتبطة بمرض الداء الزلاقي[61]، حيث لُوحِظَ أن نسبة انتشار الداء الزلاقي في المرضى الذين يعانون من أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية هي 3–4.8٪[62]، وإن انتشار الداء الزلاقي في المرضى الذين يعانون من عوز IgA الانتقائي أكثر بـ 10–20 ضعف من عامة الأطفال[63].

هنالك علاقة وثيقة بين متلازمة داون والداء الزلاقي، حيث بلغت نسبة انتشار الداء الزلاقي في المرضى الذين شُخِصوا بمتلازمة داون 5–12٪[64]، وتوصي الأكاديمية الأمريكية لأمراض الهضم والكبد والتغذية NASPGHAN والأكاديمية الأوروبية للأمراض الهضمية والكبد والتغذية ESPGHAN بإجراء اختبارات تحري عن الداء الزلاقي في الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون بسبب زيادة خطر الإصابة لديهم بالداء الزلاقي[65]، ففي دراسة أُجرِيَت عام 2020 شملت 1317 طفلاً مصاباً بمتلازمة داون يتراوح أعمارهم بين 3 أعوام وأكثر، وُجِدَ أن معدل انتشار الداء الزلاقي بلغ 9.8٪ لدى الأطفال المصابين بمتلازمة داون[66]، وإن عدم إجراء اختبار التحري عن الداء الزلاقي عند مرضى متلازمة داون يُسبِّب تأخر في التشخيص عند 82% من مرضى متلازمة داون مما يؤدي لزيادة المراضة[67].

1-7- التعاريف المتعلقة بالداء الزلاقي The Definitions Related to Celiac Disease:

1-7-1- الداء الزلاقي الصامت Silent Celiac Disease:

يُعرَّف الداء الزلاقي الصامت من خلال وجود أضداد للداء الزلاقي و HLA-DQ2 أو HLA-DQ8 ونتائج الخزعة المعوية الدقيقة المتوافقة مع الداء الزلاقي (وخاصةً في المرضى الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية أو اضطراب وراثي أو أقارب المصابين بالداء الزلاقي)، ولكن دون وجود أية أعراض توحي بالإصابة بالمرض[2].

1-7-2- الداء الزلاقي الكامن Potential Celiac Disease:

يُعرَّف الداء الزلاقي الكامن من خلال وجود الأضداد للداء الزلاقي، و HLA-DQ2 أو HLA-DQ8 لكن الخزعة المعوية لا تتوافق مع هذه الموجودات[68].

إنَّ الأعراض والعلامات السريرية للداء الزلاقي لا تظهر دائماً حتى لو كانت هناك نتائج سريرية، فهي عادةً ما تكون خفيفة، وازداد تشخيص الداء الزلاقي الكامن زيادة ملحوظة في السنوات الأخيرة بسبب زيادة استخدام الفحوص المصلية في عموم الأطفال، وكُشِفَ عن انخفاض معدل انتشار HLA-DQ2 وزيادة انتشار HLA-DQ8 في مرضى الداء الزلاقي الكامن مقارنةً بمرضى الداء الزلاقي الفعال[69].

ويجب أن يُؤخَذ بالحسبان أن سبب السلبية الكاذبة للخزعة المعوية قد يكون أنه لم تُؤخَذ خزعة شاملة للإصابة ، وانخفاض تناول الغلوتين، و توجيه الخزعة غير المناسب[70].

لا يوُجِدَ إجماع حول عدد المرات التي يجب فيها إجراء الاختبارات المصلية لمرضى الداء الزلاقي الكامن الذين يتبعون نظاماً غذائياً يحتوي على الغلوتينَ[71].

1-7-3- الداء الزلاقي المُعنِّد Refractory Celiac Disease:

يتميز الداء الزلاقي المُعنِّد باستمرار الأعراض وضمور الزغابات المعوية على الرغم من إتباع نظام غذائي صارم خالي من الغلوتين لفترة 12 شهراً على الأقل، وعامةً تكون الأضداد للداء الزلاقي سلبية في معظم المرضى وقت التشخيص، لكن ارتفاع نسبتها لا يستبعد وجود الداء الزلاقي المُعنِّد، وفي جميع الحالات يجب التشكيك بالتزام المريض بالحمية الخالية من الغلوتين، ويمكن أن يُسبِّب هذا المرض مضاعفات مثل التهاب الصائم التقرحي ulcerative jejunoileitis، والذرب الكولاجيني collagenous sprue، ولمفوما الأمعاء الدقيقة intestinal lymphoma [68].

1-7-4- الداء الزلاقي سلبي المصل Seronegative Celiac Disease:

يتميز بوجود علامات سريرية لوجود سوء امتصاص شديد وضمور بالزغابات أما الأضداد فتكون سلبية، ويُشكِّل حوالي 2-3% من مرضى الداء الزلاقي، ويمكن تأكيد الإصابة بهذا النوع بتحسن الأعراض والخزعة النسيجية بعد عامٍ واحد من بدء نظام غذائي خالٍ من الغلوتين، وبالمقارنة مع الداء الزلاقي الكلاسيكي فإن معدل الإصابة بأمراض المناعة الذاتية لدى مرضى الداء الزلاقي سلبي المصل يكون أعلى من مرضى الداء الزلاقي الكلاسيكي، وهؤلاء المرضى لديهم مخاطر أعلى للإصابة بالداء الزلاقي المقاوم للعلاج[72].

يُعَدُّ التحليل الجيني في هذا النوع من الداء الزلاقي الخطوة الأساسية للتشخيص لأنه إذا اكتُشِفَ على أنه سلبي فإننا نستبعد الإصابة بهذا المرض.

إن الأمراض الأخرى التي تسبب ضمور الزغابات هي الالتهابات الطفيلية: الجيارديا اللمبلية Giardia lamblia، واعتلال الأمعاء المناعي autoimmune enteropathy، وفرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة small intestinal bacterial overgrowth، ونقص المناعة المتغير الشائع

common variable immunodeficiency، والتهاب المعدة والأمعاء الحمضي eosinophilic gastroenteritis، واعتلال الأمعاء الناجم عن الأدوية drug induced enteropathy(أولميسارتان olmesartan، ميكوفينولات mycophenolate)، ولمفوما الأمعاء الدقيقة، وداء كرون، ويجب الأخذ بالحسبان اعتلال الأمعاء الناجم عن فيروس العوز المناعي البشروي human immunodeficiency virus enteropathy وداء ويبل في التشخيص التفريقي[72]، **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-3).**

الجدول (1-3): الأمراض التي تسبب ضمور الزغابات المعوية (عدا الزلاقي)[1]
الالتهابات الطفيلية (Giardia lamblia)
اعتلال الأمعاء المناعيAutoimmune enteropathy
فرط نمو البكتيريا في الأمعاء الدقيقة Small intestinal bacterial overgrowth
نقص المناعة المتغير المشترك Common variable immunodeficiency
فرط الحساسية لحليب البقر أو بروتين الصويا Cow's milk or soya protein hypersensitivity
التهاب المعدة والأمعاء الأيوزيني Eosinophilic gastroenteritis
اعتلال الأمعاء الناجم عن الأدوية (على سبيل المثال، أولميسارتان olmesartan، ميكوفينولات mycophenolate)
لمفوما الأمعاء الدقيقة Intestinal lymphoma
داء كرون Crohn's disease
اعتلال الأمعاء التالي للأيدز Human immunodeficiency virus enteropathy

1-7-5- الداء الزلاقي غير المستجيب على العلاج Non-responsive Celiac Disease:

يُعرَّف الداء الزلاقي غير المستجيب على العلاج من خلال استمرار أعراض الجهاز الهضمي لأكثر من 12 شهراً على الرغم من إتباع نظام غذائي صارم خالي من الغلوتين، ومن الأسباب الأكثر شيوعاً لعدم الاستجابة هي استمرار تناول الغلوتين والتشخيص الخاطئ[73].

1-8- التشخيص Diagnosis:

إن الأعراض السريرية للداء الزلاقي متنوعة للغاية، فقد يُصَاب المرضى بأعراض هضمية أو أعراض خارج الأمعاء أو لا توُجِدَ أعراض على الإطلاق، لذلك يجب إجراء الاختبارات المصلية الخاصة بالداء الزلاقي في المرضى الذين يعانون من الإسهال المزمن أو المتقطع غير المُفسَّر، وفي حالة فشل النمو، وفقدان الوزن، وتأخر البلوغ، وقصر القامة، وانقطاع الطمث، وفقر الدم الناجم عن عوز الحديد، وآلام البطن المزمنة، وانتفاخ البطن، والإمساك المزمن، والتهاب الفم القلاعي المتكرر[2]، بالإضافة إلى أنه يجب التحري عن الاضطرابات الهضمية في مجموعة المرضى الذين يعانون من مخاطر عالية للإصابة مثل:(الداء السكري النمط 1، ومتلازمة داون، وأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، ومتلازمة تورنر Turner syndrome، وعوز IgA الانتقائي selective IgA deficiency، وأمراض الكبد المناعية الذاتية، وأقارب الدرجة الأولى من مرضى الداء الزلاقي) حتى لو كانت بدون أعراض[2].

يُشخَّص الداء الزلاقي عادةً من خلال مجموعة متغيرة من الأعراض والأضداد الإيجابية للداء الزلاقي ووجود HLA-DQ2/DQ8 وبواسطة إجراء تشريح مرضي لخزعة العفج[2].

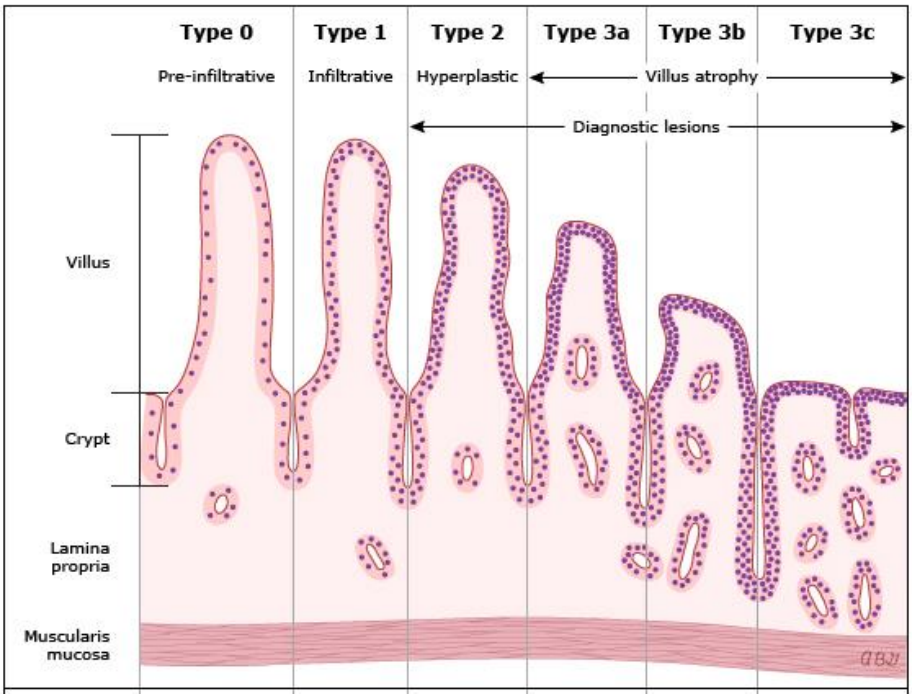
توصي إرشادات EESPGHAN منذ عام 2012 بإجراء اختبار tTG-IgA، وهو اختبار حساس للغاية ومُحدِّد وأقل تكلفة مقارنةً باختبار الأضداد EMA IgA وذلك كاختبار فحص أولي للمرضى المُشتَبه بإصابتهم بالداء الزلاقي، واختبار IgA الكلي total IgA test لاستبعاد نقص IgA الانتقائي، ويُوصَى بتحليل اختبار ببتيد غليادين المنزوع الأميد IgA Deamidated Gliadin Peptide (DGP) IgA test للأطفال الذين تقل أعمارهم عن سنتين. إذا كان هناك عوز IgA فيجب إجراء اختبار tTG-IgG أو اختبار EMA-IgG أو اختبار DGP-IgG [2].

إذا كانت الاختبارات المصلية سلبية بالنسبة لـ tTG-IgA وكان مستوى IgA الكلي طبيعياً، فمن غير المُحتَمَل الإصابة بالداء الزلاقي، في هذه الحالة يجب مراعاة الأسباب المؤدية إلى السلبية الكاذبة لـ tTG كما هو الحال في: نقص في تناول الغلوتين، والاعتلال المعوي المضيع للبروتين protein-losing enteropathy، واستخدام الأدوية المثبطة للمناعة، والمرضى الذين تقل أعمارهم عن سنتين، أما إذا وُجِدَ أنَّ نتيجة tTG إيجابية فيجب إجراء تنظير المعدة والأمعاء وأخذ خزعات متعددة من الأمعاء الدقيقة لتأكيد التشخيص[2].

نظراً لأن الداء الزلاقي يُسبِّب إصابات رقعية قافزة patchy لا تشمل كامل الأمعاء الدقيقة فإنه يجب إجراء ما لا يقل عن أربع خزعات من العفج وخزعة واحدة على الأقل من بصيلة العفج عن طريق التنظير الهضمي العلوي، وتُقيَّم الخزعات وفقاً لتصنيف Marsh-Oberhuber المُعدَّل[74,75]، كما هو مُوضَّح في الجدول (1-4) والشكل (1-1).

الجدول (1-4): تصنيف Marsh-Oberbuber المُعدَّل[75]

النمط	تعداد الخلايا اللمفاوية داخل داخل الظهارية/في كل 100 خلية ظهارية IEL	الخبايا Crypts	الزغابات Villi
Type 0	**40 >**	**طبيعية**	**طبيعية**
Type 1	**40 <**	**طبيعية**	**طبيعية**
Type 2	**40 <**	**متضخمة**	**طبيعية**
Type 3a	**40 <**	**متضخمة**	**ضامرة بشكل خفيف**
Type 3b	**40 <**	**متضخمة**	**ضامرة بشكل واضح**
Type 3c	**40 <**	**متضخمة**	**غائبة**



	Type 0	Type 1	Type 2	Type 3a	Type 3b	Type 3c
Villus	Normal	Normal	Normal	Mild atrophy	Moderate atrophy	Severe atrophy
Crypt	Normal	Normal	Hyperplasia	Hyperplasia	Hyperplasia	Hyperplasia
Ratio, villus height: crypt depth	3:1	3:1	<3:1	<2:1	1:1	<1:1
IEL/ 100 EC	<40	>40	>40	>40	>40	>40

الشكل (1–1): التغيرات النسيجية المميزة المُشَاهدة في الداء الزلاقي كما وُصِفَتْ حسب تصنيف مارش المُعدَّل[1]

يجب أن نأخذ بالحسبان أثناء تفسير نتائج الاختبار المصلي للداء الزلاقي كلاً من: مستويات IgA الإجمالية في الدم، وكمية الغلوتين التي يتناولها المريض، واستخدام الأدوية المثبطة للمناعة، والعمر[2]، ويجب إجراء اختبارات الأضداد للداء الزلاقي من فئة IgG في المرضى الذين يعانون من انخفاض مستويات IgA في الدم (إجمالي IgA في الدم< 0.2 غ/لتر)[76].

إذا كان المريض يتبع نظاماً غذائياً خالياً من الغلوتين لمدة طويلة أو نظام غذائي خالي من الغلوتين لمدة قصيرة قبل الاختبار فقد تظهر نتائج سلبية كاذبة[77]، لذلك يجب على المرضى تناول

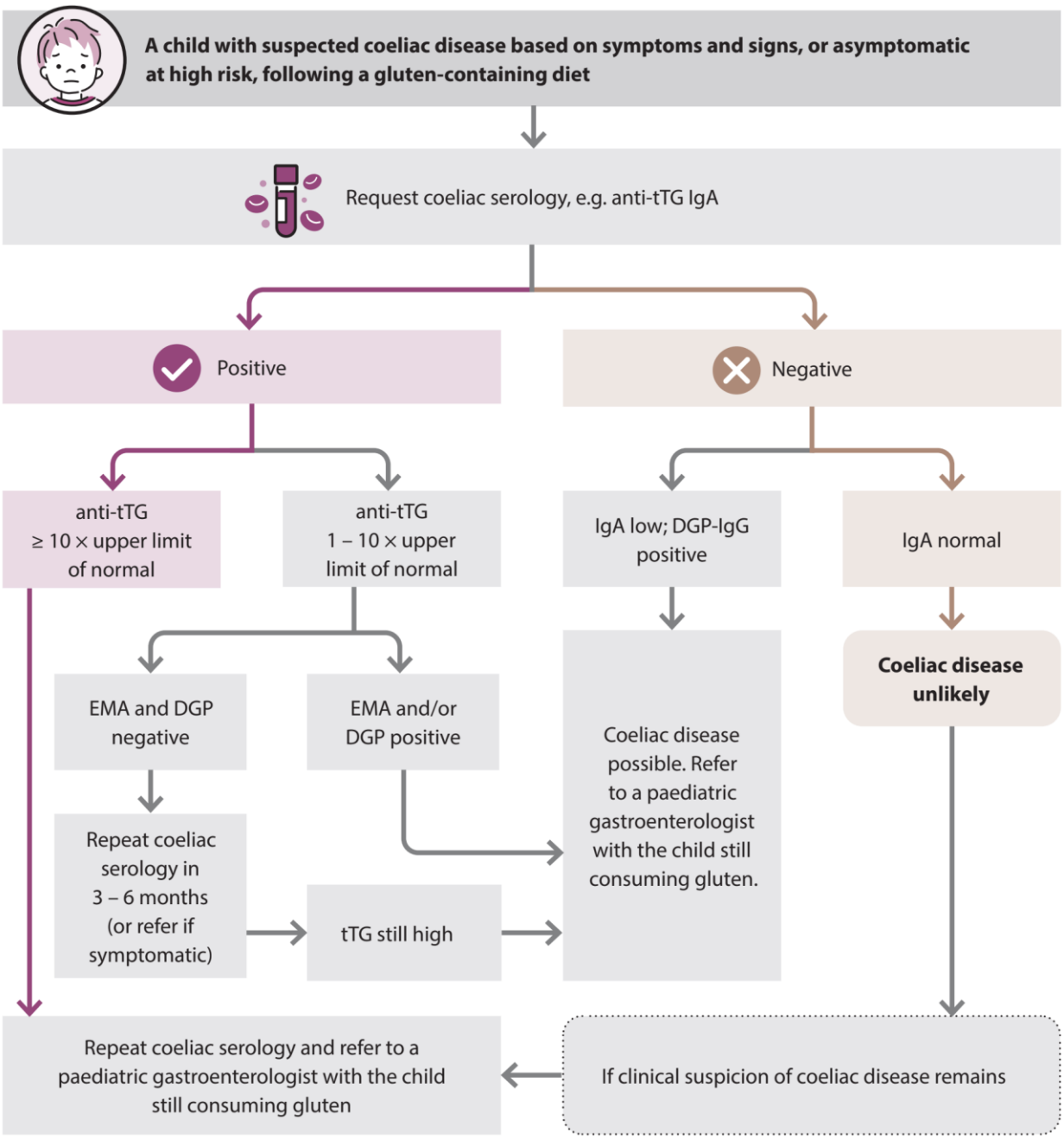
الأطعمة المحتوية على الغلوتين قبل الاختبار، ويجب إجراء اختبار تحمل الغلوتين للمرضى الذين يتبعون نظاماً غذائياً خالٍ من الغلوتين قبل الاختبارات المصلية، ويُوصَى بتناول 3–7.5 غ/اليوم من الغذاء الحاوي على الغلوتين (شريحتان من الخبز تقريباً) لفترة أسبوعين على الأقل [78].

في حال اشتباه إصابة المريض بالداء الزلاقي فإنه يُوصَى بإجراء خزعة معوية متعددة وتحليل HLA-DQ2/DQ8، حتى لو كانت الاختبارات المصلية سلبية، أما إذا كانت نتيجة التشريح المرضي متوافقة مع الداء الزلاقي ولكنHLA-DQ2/DQ8 سلبي فإن هنالك احتمال مستبعد لوجود إصابة ويجب النظر في الأسباب الأخرى للاعتلال المعوي[2]، ويُشخَّص الداء الزلاقي إذا كانت الاختبارات المصلية للداء الزلاقي إيجابية وكانت نتيجة التشريح المرضي متوافقة مع موجودات الداء الزلاقي مع الاستجابة للحمية الخالية من الغلوتين [1] .

تشير توصيات ESPGHAN في عام 2020 إلى أن اختبار tTG-IgA و اختبار IgA الكلي تعطي نتائج أكثر دقة من مجموعات الاختبارات الأخرى وذلك باعتبارها اختبار أولي للحالات التي يُشتَبه بإصابتها بالداء الزلاقي بغض النظر عن العمر[1].

إذا تبين أن مستوى IgA الإجمالي منخفض فيجب إجراء اختبار tTG IgG أو اختبار EMA-IgG أو اختبار DGP-IgG[79].

كما هو مُوضَّح في الشكل (1–2).



الشكل (1–2): يوضح خوارزمية تشخيص الداء الزلاقي عند الأطفال، حيث CD الداء الزلاقي، EMA أضداد غمد الليف العضلي، اختبار ببتيد غليادين المنزوع الأميد DGP، tTG وأضداد ناقل الغلوتامين النسيجي، ULN فوق الحد الطبيعي[80]

إذا كانت نتيجة اختبار tTG إيجابية (> 10 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي) فإنه لا يُوصَى بإجراء تحليل HLA-DQ2/DQ8 في توصيات ESPGHAN 2020 حتى لو كان المريض غير عرضي، وقد اقتُرِحَ إجراء اختبار EMA في عينة دم ثانية وفي حال إيجابيته فإنه يمكن تشخيص الداء

الزلاقي دون خزعة، وبعبارةٍ أخرى فإن وجود تحليل HLA-DQ2/DQ8 والأعراض السريرية ليست إلزامية لتشخيص الداء الزلاقي في التوصيات الأخيرة في عام 2020، **كما هو مُوضَّح في الشكل (1-2)**.

إذا كان نتيجة اختبار HLA-DQ2/DQ8 سلبية فإن احتمالية الإصابة بالداء الزلاقي تكون منخفضة ولكن إيجابية HLA-DQ2/DQ8 لا تُؤكِّد التشخيص[81].

إذا كانت نتيجة اختبار tTG إيجابية (< 10 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي) فإنه يُوصَى بإجراء خزعات معوية متعددة لاستبعاد الإيجابية الكاذبة.

وجدت الدراسات أن ضمور الزغابات يمكن رؤيته في بعض الأمراض الهضمية الأخرى مثل: الالتهابات الطفيلية، وأمراض المناعة الذاتية، والنمو البكتيري الزائد في الأمعاء الدقيقة[81]، وداء كرون، **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-3)**.

وُجِدَ كذلك أنّ نسبة حساسية tTG (IgA) في تشخيص الداء الزلاقي هي90٪ -100% والنوعية تبلغ 95٪ -100% ، وقد اقتُرِحَ أنه يمكن استخدام هذا الاختبار في الأماكن والحالات التي يكون فيها إجراء التحاليل المخبرية الأخرى صعباً[82].

1-9- التدبير Management:

إن العلاج الوحيد الفعال حالياً هو إتباع نظام غذائي خالي من الغلوتين مدى الحياة، حيث لُوحِظَ تحسن كبير في الأعراض، وعودة الاختبارات الكيميائية الحيوية إلى قيمها الطبيعية، وتحسن نوعية الحياة مع إتباع النظام الغذائي الصارم الخالي من الغلوتين، كما لُوحِظَ تحسن سريع في الأعراض السريرية في غضون 2-4 أسابيع عند الأطفال المصابين ولكن الاستجابات المصلية والنسيجية كانت

أبطأ مقارنةً بالأعراض السريرية[83]، وعلى الرغم من أن الاستجابة النسيجية عند الأطفال تُلاحَظ خلال عامين بنسبة 95٪، فإن هذا المعدل يبلغ 60٪ عند البالغين[84].

تختلف كمية الغلوتين التي يمكن تحملها من مريض لآخر، وإن أقل من 50 ملغ من الغلوتين الموجود في كميات قليلة من فتات الخبز أو قطعة صغيرة من الكعك قد تسبب أعراضاً و/أو اعتلال أمعاء عند المصابين بالداء الزلاقي، ومن غير المُحتَمَل أن يتسبب تناول أقل من 10 ملغ/اليوم في حدوث شذوذ نسيجي كبير[85].

عادةً يكون الالتزام بالنظام الغذائي الخالي من الغلوتين أفضل عند الأطفال الذين شُخِصَ إصابتهم بالداء الزلاقي في سن مبكرة والذين يستمرون في المتابعة بانتظام، وهذا الالتزام يكون أقل لدى المراهقين مقارنةً بالبالغين[82]، وأكدت الدراسات على وجود علاقة مباشرة بين مدة الالتزام بنظام غذائي خالي من الغلوتين واضطرابات المناعة الذاتية المتزايدة[86]، وقد أكدت دراسة شملت 6605 طفلاً لديهم النمط الجيني HLA المرتبط بالداء الزلاقي أن طول مدة التعرض للغلوتين في السنوات الخمس الأولى من العمر ترتبط بتطور الداء الزلاقي[87]، ونظراً لأن الداء الزلاقي هو مرض جهازي فإن إتباع نظام غذائي خالي من الغلوتين مدى الحياة قد يُقلِّل من المضاعفات الخبيثة وغير الخبيثة لهذا المرض[88].

1-10- المتابعة Follow-Up:

حالياً لا تُوجِدَ توصيات قياسية لمتابعة الداء الزلاقي لدى الأطفال[89].

يجب متابعة مرضى الداء الزلاقي بعد 6 أشهر من التشخيص وكل 6 أشهر عند تحسن الأعراض، من حيث الالتزام بالنظام الغذائي الخالي من الغلوتين، والعودة التدريجية للقيم الطبيعية للأضداد المرتبطة بالداء الزلاقي.

لا نحتاج لأخذ خزعة من العفج بعد إتباع نظام غذائي خالي من الغلوتين، وفي حال كانت هناك استجابة جزئية أو عدم وجود استجابة للنظام الغذائي الخالي من الغلوتين فيجب إجراء فحص دقيق للتعرض اللاإرادي للغلوتين وسوء الامتثال للنظام الغذائي الخالي من الغلوتين، ففي حال كانت الاستجابة لنظام غذائي صارم خالي من الغلوتين ضعيفة فهنا يمكن إجراء خزعة من العفج [89].

لقد ثَبُتَ أن الأطفال الذين لم يقوموا بالمتابعة هم أقل تمسكاً بالنظام الغذائي الخالي من الغلوتين ولديهم أضداد مصلية إيجابية للداء الزلاقي[90].

وجدت الدراسات أن الاختبارات الروتينية لنقص الفيتامينات والمعادن غير ضرورية في الغالبية العظمى من الأطفال الذين يتابعون الضوابط المنتظمة ولديهم نمو وتطور طبيعي وليس لديهم أعراض[91].

إن العلامة الأساسية لنجاح النظام الغذائي الخالي من الغلوتين هي:التحسن في النمو من حيث الوصول إلى الطول والوزن المتوقعين لدى الأطفال والمراهقين[92].

وأفضل علامة للمتابعة والتدبير السليم هي: انخفاض مستويات الأضداد، وعودتها للقيم الطبيعية، وعادةً ما يشير استمرار إيجابية قيم الأضداد إلى تخريب الأمعاء المستمر والتعرض للغلوتين، ويجب أن تُجرَى المتابعة المصلية مرةً بعد 6 أشهر من التشخيص ومرة بعد 12 شهراً من التشخيص ثم مرة واحدة سنوياً[93].

وُجِدَ أنَّ اختبار tTG-IgA هو أفضل اختبار في متابعة التحسن[94]، حيث ثَبُتَ أن متوسط الفترة اللازمة للعودة إلى مستويات tTG الطبيعية في المرضى الذين يلتزمون التزاماً صارماً بالنظام الغذائي الخالي من الغلوتين هو عام واحد[95].

1-11- الحميات والعلاجات الجديدة Diets and New Treatments:

حالياً لا يزال العلاج الفعال الوحيد هو تجنب الغلوتين تماماً مدى الحياة، وإن التقيد بالنظام الغذائي الخالي من الغلوتين له بعض العيوب مثل: التأثير السلبي على نوعية الحياة، والمشاكل النفسية، والتعرض اللاإرادي للغلوتين، واحتمالية نقص الفيتامينات والمعادن، والإمساك الشديد[96]، حيث إن ما يقارب 40٪ من مرضى الداء الزلاقي غير راضين عن النظام الغذائي الخالي من الغلوتين بسبب التأثير السلبي على نوعية حياتهم ويبحثون عن علاجات بديلة[97].

لا تزال الدراسات السريرية جارية وتتطور في علاج الداء الزلاقي، حيث إن دواء لارازوتايد أسيتات Larazotide acetate: هو مضاد زونولين Zonulin antagonist يحصر الوصل الضيّق tight junction وبالتالي يُقلِّل من مرور الغلوتين عبر الغشاء المخاطي المعوي المتضرر، ولقد ثَبُتَ أن هذا الدواء فعال في السيطرة على الأعراض المرتبطة بالغلوتين[98]، وهناك أيضاً معلومات محدودة تفيد بأن لارازوتايد Larazotide قد يسمح للمرضى بتحمل كميات قليلة من الغلوتين (تلوث لاإرادي بالغلوتين أو تغذية قصيرة الأمد بكمية صغيرة من الغلوتين).

وإنّ دواء ALV003 (لاتيغلوتيناLatiglutenase) يُقسَّم الغلوتين إلى قطع صغيرة في المعدة قبل أن يمر إلى العفج [99]، ففي دراسة شملت 494 مريضاً بالداء الزلاقي قُورِنَ لاتيغلوتيناز latiglutenase مع الغفل placebo حيث لم يُحسِّن لاتيغلوتيناز من النتائج النسيجية أو الأعراض ولذلك هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييم فعالية هذا الخيار العلاجي[100].

إن التلقيح بـ لقاح نيكسفاكس Nexvax22 هو خيار علاجي آخر مُخصَّص لإزالة التحسس لدى مرضى الداء الزلاقي ضد ببتيدات غليادين Gliadin peptides، وعلى الرغم من أن آثاره الجانبية

الرئيسية هي: آلام البطن والإقياءات، إلا أنه اجتاز المرحلة الأولى من خطة العلاج، ومن الممكن أن يكون علاجاً نهائياً للداء الزلاقي[101].

1-12- المضاعفات Complications:

تظهر المضاعفات عادةً في مرضى الداء الزلاقي الذين شُخِصوا متأخراً وفي المرضى الذين لا يلتزمون بنظام غذائي صارم خالي من الغلوتين، وإن هؤلاء الأطفال المصابين بالمضاعفات لديهم معدل وفيات أعلى من الأطفال الغير مصابين بالمضاعفات[102]، ولكن بشكلٍ عام فإن المضاعفات نادرة حيث تكون بنسبة < 1٪ من الأطفال المصابين بالداء الزلاقي بشكلٍ عام[103].

تشمل مضاعفات الداء الزلاقي عند الأطفال: الداء الزلاقي المُعنِّد refractory celiac disease، ولمفوما الأمعاء الدقيقة، والسرطانة الغدية في الأمعاء الدقيقة small bowel adenocarcinoma، والتهاب الصائم واللفائفي التقرحي ulcerative jejunoileitis [104].

1-13- موجز:

إن الداء الزلاقي هو مرض جهازي مزمن، وينجم عن تناول الغلوتين لدى الأفراد المعرضين للإصابة وراثياً، يجب إجراء الاختبارات المصلية للداء الزلاقي في المرضى الذين يعانون من: الإسهال المزمن أو المتقطع غير المُفسَّر، وفشل النمو، وفقدان الوزن، وتأخر البلوغ، وقصر القامة، وانقطاع الطمث، **وفقر الدم الناجم عن عوز الحديد**، والغثيان، والإقياء، وآلام البطن المزمنة، وانتفاخ البطن، والإمساك المزمن والمتكرر، والتهاب الفم القلاعي، والارتفاع الغير طبيعي في أنزيمات الكبد، ويُعَدُّ التشخيص المبكر للداء الزلاقي مهماً جداً لمنع المضاعفات طويلة المدى.

الفصل الثاني: عوز الحديد عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي

Iron Deficiency in Children with Celiac Disease

2-1- تمهيد:

يُعَدُّ الحديد من العناصر الغذائية الأساسية للحياة، وإن الحديد يدخل في تكوين كريات الدم الحمراء، والأكسدة، والاستقلاب، والأنشطة الأنزيمية، ودورة حمض الستريك، وتركيب الحمض النوويDNA synthesis، كما أنه يُعزِّز نمو خلايا الجهاز المناعي[105].

يُعَدُّ عوز الحديد iron deficiency (ID) أكثر حالات العوز شيوعاً في العالم، ويؤثر على أكثر من ملياري شخص على مستوى العالم، وعلى الرغم من انتشاره خاصةً في البلدان النامية، إلا أنه لا يزال يمثل مشكلة كبيرة حتى في العالم المتقدم[105].

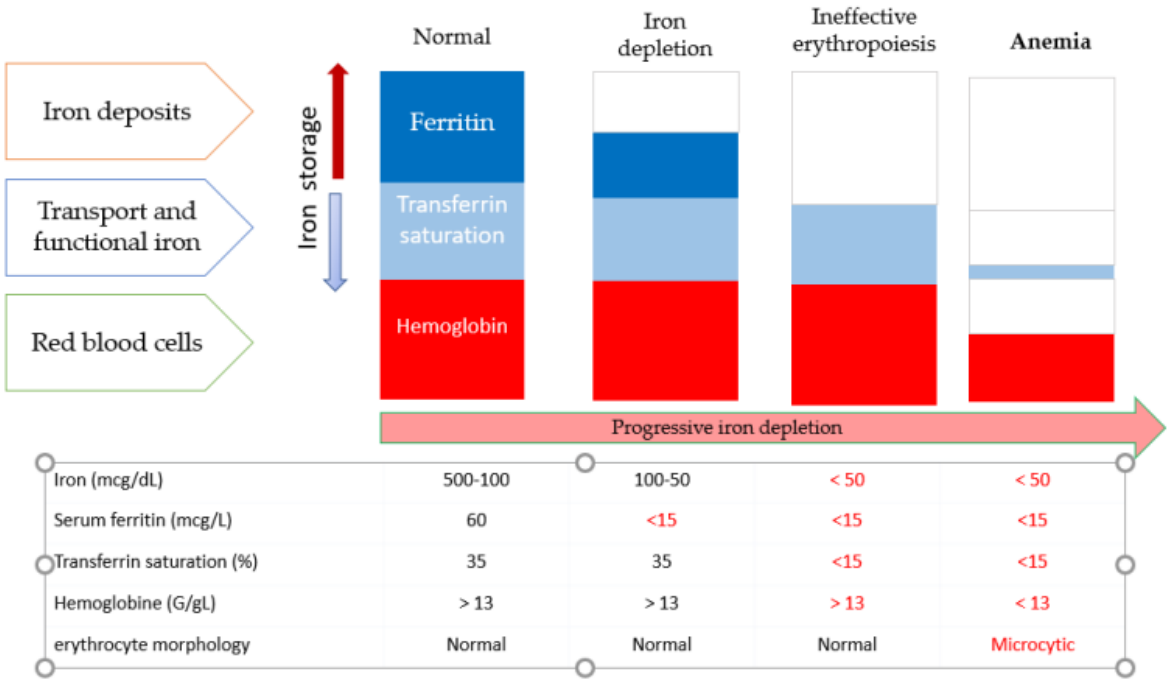
يُعَدُّ الداء الزلاقي سبباً معروفاً للإصابة بفقر الدم بعوز الحديد iron deficiency (IDA) anemia حتى في المرضى الذين لا تظهر لديهم أي أعراض للداء الزلاقي[106].

2-2- استقلاب الحديد Iron Metabolism:

يُعَدُّ الحديد من المغذيات الدقيقة الأساسية التي لها مساهمات مهمة في وظائف الجسم مثل: تكوين كريات الدم الحمراء والهيموغلوبين، ونقل الأكسجين، وانقسام الخلايا، واستقلاب الطاقة، والمناعة، والإدراك، ويحتاج الجسم والخلايا إلى كمية محددة جداً من الحديد[107].

إن امتصاص الحديد المعوي محدود للغاية ومُنظَّم بإحكام (بالكاد 1-2 ملغ/يوم)، وإن الدوران الداخلي للحديد ضروري لتلبية متطلبات تكون كريات الدم الحمراء (20-30 ملغ/اليوم)[108].

يشير مصطلح عوز الحديد ID إلى مخزون الحديد المنخفض ويمكن أن يتطور إلى فقر دم بعوز الحديد IDA، ومن المهم ملاحظة أن عوز الحديد وفقر الدم ليسا مترادفين؛ ولا يُستَبعد وجود مستوى هيموغلوبين طبيعي وجود عوز في الحديد مرافق [105] ، **كما هو مُوضَّح في الشكل (1-3)**.



الشكل (1-3): يوضح تشخيص عوز الحديد ID [105]

يمكن أن يرتبط فقر الدم بعوز الحديد IDA أيضاً بأسباب أخرى لفقر الدم ونقص التغذية الأخرى[168].

إن السبب الرئيسي لعوز الحديد هو: الامتصاص غير الكافي؛ أو قلة الوارد الغذائي بسبب نظام غذائي غير متوازن لا يُعوِّض الزيادة في الاحتياجات الفيزيولوجية في أوقات معينة من الحياة (النمو أو الحمل أو الشفاء)؛ أو بعد فقدان الدم فقداناً كبيراً حاداً أو مزمناً[105].

يوُجِدَ الحديد الغذائي بشكل أساسي بشكله المؤكسد Fe^{+3} الغير مهم حيوياً ويجب أولاً استقلابه إلى شكل Fe^{+2} بواسطة أنزيمات مُرجعة للحديد ferrireductase والذي يستخدَم فيتامين C فيها كأنزيم

مساعد قبل أن ينتقل الحديد Fe^{+2} عبر ظهارية الأمعاء، ويتحقَّقْ ذلك عن طريق بروتين ناقل يُسمَّى ناقل المعادن ثنائي التكافؤ 1 divalent metal transporter 1 (DMT1)، ويحدث امتصاص الحديد الغذائي في العفج[108].

بمجرد دخول الحديد إلى الخلايا الظهارية المعوية، يُصدَّر معظم Fe^{+2} بواسطةferroportin 1 عبر الغشاء القاعدي الجانبي basolateral membrane للخلية المعوية (الحديد المُمتَص) ويتأكسد إلىFe^{+3} بواسطة hephaestin قبل أن يرتبط بـ ترانسفيرين المصل plasma transferrin، كما يُصنَّع Ferroportin 1 أيضاً في خلايا الكبد، والجملة الشبكية البطانية[108].

يرتبط الحديد المُحرَّر في الدورة الدموية بالترانسفيرين، وينتقل إلى مواقع الاستخدام والتخزين، ويتم استخدام حوالي 30–40٪ من قدرة الترانسفيرين على الارتباط بالحديد في الظروف الفيزيولوجية العادية وبالتالي يوُجِدَ ما يقارب 4 ملغ من الحديد المرتبط بالترانسفيرين، ويُعتَبر هذا أهم تجمع للحديد في الجسم، بعدها يدخل الحديد المرتبط بالترانسفيرين إلى الخلايا المُستَهدفة (كريات الدم الحمراء بشكل أساسي وأيضاً الخلايا المناعية والكبدية) من خلال عملية مُحدَّدة للغاية بواسطة الالتقام الخلوي المتواسط بالمستقبل receptor-mediated endocytosis، وفي الخلية يمكن تخزين الحديد بشكلين: في العصارة الخلوية cytosol على شكل فيريتين ferritin، وبعد تفكك الفيريتين في الجسيمات الحالة على شكل هيموسيدرين hemosiderin [108].

يُنظَّم استتباب (توازن) الحديد homeostasis من خلال آليتين رئيسيتين: آلية داخل الخلايا والتي تعتمد على كمية الحديد المُتَاحة للخلية، وآلية جهازية حيث يؤثر الهيبسيدين hepcidin فيها تأثيراً حاسماً[109].

إن hepcidin هو المنظم الرئيسي لتوازن الحديد الجهازي، ويُنسِّق hepcidin استخدام وتخزين الحديد، وهو وسيط في دورة الحديد بين الكبد والأمعاء[105].

2-3- الإختبارات المخبرية للكشف عن عوز الحديد Laboratory Tests for the Detection of ID:

2-3-1- تعداد الدم الكامل واللطاخة الدموية ومشعرات كريات الدم الحمراء Full Blood Count, Blood Film and Red Cell Indices:

يُجرَى تعداد الدم الكامل CBC بشكل روتيني عند مرضى الداء الزلاقي، وقد يُظهِر انخفاض في كل من الخضاب (الهيموغلوبين)، ومتوسط حجم كريات الدم الحمراء mean cell volume (MCV)، ومتوسط محتوى الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء mean cell hemoglobin (MCH)، ومتوسط تركيز الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء mean cell hemoglobin concentration (MCHC)، وقد يظهر فيلم الدم وجود كريات دم حمراء ناقصة الحجم ناقصة الصباغ، ومع ذلك بالنسبة للحالات الخفيفة من عوز الحديد قد يكون MCV طبيعياً، كما يمكن حساب النسبة المئوية من كريات الدم الحمراء ناقصة الحجم ناقصة الصباغ ، وإن مشعر منتزر Mentzer index (MCV/RBCs) بقيمة أكبر من 13 يوجه أيضاً لعوز الحديد . إنّ كلاً من (MCV والنسبة المئوية) هي مؤشرات سريعة (يمكن إجراؤها بسرعة) وأكثر حساسية لعوز الحديد الوظيفي[105].

2-3-2- فيريتين المصل Serum Ferritin:

هو بروتين سكري مستقر يعكس بدقة مخازن الحديد في الجسم وذلك في حالة عدم وجود حالة التهابية، وإن هذا البروتين السكري هو أول ما يتأثر عند انخفاض مخزون الحديد، ولكن لا يتأثر بتناول الحديد مؤخراً.

يُعَدُّ اختبار الفيريتين عامةً أفضل اختبار لتقييم عوز الحديد لدى المرضى الذين يعانون من سوء الامتصاص (على الرغم من أنه من بروتينات الطور الحاد حيث ترتفع مستوياته عند وجود إنتان أو التهاب فعال)[105].

2-3-3- حديد المصل Serum Iron Fe والسعة الإجمالية الرابطة للحديد Total Iron Binding Capacity (TIBC):

يُعَدُّ حديد المصل Serum Fe والسعة الإجمالية الرابطة للحديدTIBC مشعرات غير دقيقة لتوافر الحديد في الأنسجة بسبب التقلبات الواسعة في المستويات وذلك بسبب تأثره بتناول الحديد مؤخراً، واختلاف تركيزه بين الصباح والمساء، وعوامل أخرى مثل الإنتان والالتهاب[105].

2-3-4- مستقبل الترانسفيرين الذواب Soluble Transferrin Receptor (sTfR) ونسبة اشباع الترانسفرين:

وجدت الدراسات أن sTfR مقياس حساس لإمداد الحديد في الأنسجة (وليس من مركبات الطور الحاد) فبالتالي لا يتأثر بالالتهابات[11]، وإن مستقبل الترانسفيرين الذواب sTfR هو بروتين عبر الغشاء ينقل الحديد إلى الخلية، وتتناسب تركيزات sTfR الجائل في الدم مع التصنيع الخلوي لـ TfR المرتبط بالغشاء membrane-associated TfR، وبالتالي تعطي تقديراً دقيقاً عن عوز الحديد، ولكنه ذو تكلفة عالية [105].

2-3-5- تركيز الهيموغلوبين في الخلايا الشبكية وتعداد الخلايا الشبكية Reticulocyte Hemoglobin Content and Reticulocytes Count:

إن عوز الحديد يُسبِّب نقصاً في عدد الخلايا الشبكية وتركيز الهيموغلوبين في الخلايا الشبكية، ومع ذلك قد يكون فقر الدم المصحوب بانخفاض في عدد الخلايا الشبكية ناتجاً عن عوز الحديد أو

فيتامين B12 أو حمض الفوليك أو النحاس، والأدوية التي تثبط نقي العظام، واضطرابات نقي العظام الأولية بما في ذلك: متلازمة خلل التنسج النقوي MDS، والتليف النقوي، أو ابيضاض الدم leukemia، والنزف الحاد (في غضون خمسة إلى سبعة أيام قبل حدوث تعويض النقي العظمي)[105].

2-3-6- معدل توزع كريات الدم الحمراء Red Cell Distribution Width (RDW):

إن معدل توزيع كريات الدم الحمراء RDW هو مقياس للتباين في حجم كريات الدم الحمراء، والذي يظهر على شكل تفاوت في حجم كريات الدم الحمراء في لطاخة الدم المحيطية، وتشير قيمة RDW المرتفعة إلى تباين كبير في أحجام كريات الدم الحمراء، بينما تشير قيمة RDW المنخفضة إلى وجود عدد أكثر تجانساً من كريات الدم الحمراء، ويمكن رؤية ارتفاع RDW في العديد من الحالات مثل: فقر الدم بعوز الحديد، وفقر الدم بنقص فيتامين B12، وفقر الدم بنقص حمض الفوليك، ومتلازمة خلل التنسج النقوي MDS، واعتلال الهيموغلوبين، والمرضى الذين يعانون من فقر الدم الذين عُولِجوا بنقل الدم، وبالتالي فهي علامة للكشف المبكر عن أي اضطراب في تكوين كريات الدم الحمراء، وغالباً ما تكون لطاخة الدم المحيطية مفيدة في تحديد السبب[105].

2-3-7- حديد نقي العظام Bone Marrow Iron:

تُعَدُّ عينة النخاع العظمي المصبوغة بأزرق بروسيا المعيار الذهبي لتقييم مخازن الحديد؛ ومع ذلك فإن هذا الاختبار باضع للغاية وغير عملي لمعظم مرضى الداء الزلاقي.

عند تشخيص الداء الزلاقي فإن المرضى يعانون من: عوز الحديد، وفيتامين B12، وحمض الفوليك، والنحاس (التي قد تحدث بشكلٍ منفصل أو في وقت واحد)، وقد يكون لدى بعض المرضى عوز حديد بدون فقر الدم. ويجب إجراء الاختبارات لكشفه قبل تطور فقر الدم[105].

2-4- أعراض فقر الدم بعوز الحديد Symptoms of Iron Deficiency Anemia:

عادةً ما تكون الأعراض والعلامات السريرية لفقر الدم بعوز الحديد IDA غير نوعية ما لم يكن فقر الدم شديداً، وقد يكون بعض المرضى بدون أعراض؛ **أو قد يكون لدى البعض أعراض قد تشمل الآتي:**

1- أعراض فقر الدم التي قد تشمل: الوهن، والصداع، والهياج أو الاكتئاب، ويظهر الوهن والتعب وضعف العضلات حتى بدون فقر الدم الظاهر، وقد يُضعِفْ IDA أيضاً تنظيم درجة الحرارة وقد يجعل المرء يشعر بالبرودة أكثر من المعتاد[105].

2- تأخر النمو العصبي (الأطفال).

3- قلة التركيز وانخفاض التحصيل الأكاديمي.

4- ضعف النشاط البدني.

5- الشهية الشاذة pica (مرض الميول لتناول مواد غير الطعام العادي مثلاً أكل التراب).

6- متلازمة تململ الساقين restless legs syndrome.

7- نظراً لاستنفاذ مخازن الحديد قبل انخفاض نسبة الهيموغلوبين وكون الحديد عنصراً أساسياً في جميع الخلايا فقد تحدث أعراض اضطراب الشخصية العقلية حتى بدون فقر الدم وتشمل

التعب والهياج وضعف التركيز، بالإضافة إلى هشاشة الأظافر، وزوال حليمات اللسان، وتساقط الشعر[105].

8- عند الأطفال: نقص تطور عقلي عند الرضع المصابين بـ IDA، وقد يُسهِم أيضاً بشكلٍ سلبي في السلوك العاطفي والاجتماعي للرضع[110]، كما أن نقص المواد الغذائية عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي (حمض الفوليك والزنك والكوبالامين والنياسين والبيوتين) يساهم في تفاقم هذه الأعراض[105].

2-5- انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم Prevalence of Celiac Disease in Patients with Anemia:

يتفاوت انتشار الداء الزلاقي بين مرضى فقر الدم بعوز الحديد ، وربما يختلف وفقاً للمنطقة الجغرافية التي دُرِسَتْ[111]، وبالتالي فإن معدل الانتشار العالمي للداء الزلاقي هو 1.4٪ بناءً على النتائج الإيجابية من اختبارات anti-tissue transglutaminase antibody و/أو anti EMA (وتُسمَّى الانتشار المصلي)، ومع ذلك يبلغ معدل الانتشار العالمي للداء الزلاقي المُؤكَّد بالخزعة 0.7٪، ويكون أعلى بين الإناث مقابل الذكور (0.6٪ عند الإناث مقابل 0.4٪ عند الذكور)، وهو أكبر بكثير لدى الأطفال منه عند البالغين (0.9٪ عند الأطفال مقابل 0.5٪ عند البالغين)[105].

قدم بعض الباحثين بيانات عن انتشار الداء الزلاقي في الأطفال الذين يعانون من فقر الدم بعوز الحديد، ففي دراسة تحليلية مقطعية للباحث نارانج وزملائه .Narang et al [112] على الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 1-12 سنة، حيث مجموعة منهم لديها إصابة معتدلة إلى شديدة بفقر الدم بعوز الحديد ومجموعة الشاهد المكونة من أطفال غير مصابين بفقر الدم، وخضع جميع الأطفال الذين أظهرت نتيجة اختباراتهم المصلية إصابتهم بالداء الزلاقي إلى تنظير هضمي علوي وخزعة عفج، وأكدت

نتائج الخزعة وجود إصابة بالداء الزلاقي حسب تصنيف مارش من الدرجة 3، ومن بين إجمالي 152 طفلاً مصاباً بفقر الدم في مجموعة المرضى ومجموعة الشاهد كان متوسط الهيموغلوبين (انحراف معياري) بلغ 7.7 ±1.8 و 12.2 ± 0.74 غ/دل على التوالي، وكان لدى 16 (10.5٪) من مرضى فقر الدم و 3 (2٪) من مرضى مجموعة الشاهد فحص مصلي إيجابي للداء الزلاقي، وتم تأكيد الإصابة بالداء الزلاقي من الناحية النسيجية في 4٪ من الأطفال الذين يعانون من فقر الدم المتوسط إلى الشديد.

كما تحظى الدراسة التي أجراها شهرياري وزملائه .Shahriari et al [113] باهتمامٍ كبير، حيث شارك فيها 184 طفلاً من بينهم 92 مريضاً لديه بفقر الدم بعوز الحديد والذين استجابوا للعلاج باستخدام مكملات الحديد، و 45 مريضاً غير مُستجِيب للعلاج بمكملات الحديد ويعانون من عوز الحديد، و 47 طفل يتمتعون بصحة جيدة بعمر لا يتجاوز 18 عاماً، وأُجرِيَ الفحص المصلي (الأضداد anti-TTG والأضداد anti-endomysial) للداء الزلاقي، وخضع المرضى الذين لديهم اختبار مصلي إيجابي واحد على الأقل لأخذ خزعة مخاطية متعددة من البصلة والعفج، ومن المثير للاهتمام أن تواتر الاختبارات المصلية الإيجابية في المجموعة المُصَابة بمقاومة IDA على العلاج كانت أعلى بشكلٍ بارزٍ من تلك الموجودة في المجموعتين الأخريين، ومن بين المرضى الذين كانت اختباراتهم المصلية إيجابية وخضعوا للتنظير والخزعة لم يُلَاحظ أي دليل نسيجي لوجود الداء الزلاقي، وإن المرضى الذين كانت خزعتهم طبيعية والذين هم أكثر عرضةً لخطر الإصابة بالداء الزلاقي كون أضداد الداء الزلاقي لديهم إيجابية في مصلهم شُخِصُّوا على أنهم من المُحتَمَل أن يكونوا مصابين بالداء الزلاقي، وهذا يشير إلى إمكانية وجود ID أو IDA عند المرضى الذين أضداد الداء الزلاقي لديهم إيجابية مع خزعة نسيجية طبيعية [114].

2-6- انتشار فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي Prevalence of Anemia in Celiac Disease:

2-6-1- نظرة عامة Comprehensive Overview:

تراوح انتشار فقر الدم لدى المرضى المُشخَّصين حديثاً من 12-85٪[115].

قام الباحث ساكونن وزملائه .Saukkonen et al [116] بمقارنة مجموعة متنوعة من المتغيرات السريرية والمصلية والنسيجية بين مرضى الداء الزلاقي الذين شُخِصوا حديثاً والذين يعانون من فقر الدم أو لا يعانون منه، حيث أن 23٪ من المرضى يعانون من فقر الدم عند تشخيص الداء الزلاقي وكان لدى مجموعة فقر الدم هيموغلوبين أقل عند تشخيص الداء لزلاقي، **وهناك بعض النتائج التي يجب تسليط الضوء عليها في هذا البحث هي كالآتي:**

1- أظهر مرضى الداء الزلاقي الذين يعانون من فقر الدم كعرض بارز علامات مرض أكثر شدة من أولئك الذين يعانون من الإسهال.

2- يعاني مرضى الداء الزلاقي مع فقر الدم من أعراض لفترة أطول ونتائج مخبرية ونسيجية أكثر شدة عند التشخيص.

3- أظهر مرضى فقر الدم أيضاً استجابة نسيجية أبطأ بما في ذلك تعافي أسوأ في نسبة الزغابات المعوية وانخفاضاً ملحوظاً في عدد IELs.

4- أظهرت هذه الدراسة أن مرضى الداء الزلاقي الذين يعانون من فقر الدم عند التشخيص لديهم استجابة غذائية أبطأ من أولئك الذين لا يعانون من فقر الدم.

5- عندما يكون فقر الدم هو العرض الرئيسي للمرض فإن المرضى يكون لديهم مستويات أعلى من أضداد ترانس جلوتاميناز، وضمور زغابات أشد بالمقارنة مع أولئك الذين يتظاهرون بالإسهال وحده[116].

2-6-2- نتائج فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي بعد إدخال نظام غذائي خالي من الغلوتين:

عادةً ما يحدث الشفاء من فقر الدم في غضون عامٍ واحد بعد البدء بنظام غذائي صارم خالي من الغلوتين، حتى بدون مكملات الحديد الإضافية في معظم الحالات[117]، لكن يستمر فقر الدم بعوز الحديد لدى بعض المرضى المصابين بالداء الزلاقي على الرغم من إتباع نظام غذائي دقيق خالي من الغلوتين .

أجرى الباحث سانسوتا وزملائه .Sansotta et al [118] على الأطفال الذين أعمارهم < 18 عاماً وعلى البالغين الذين أعمارهم > 18 عاماً، وكان مجموع المرضى 554 حالة (227 طفل) مصابين بالداء الزلاقي، حيث كان 48٪ من البالغين و 8٪ من الأطفال يعانون من IDA وقت التشخيص، وتم توجيه جميع المرضى لبدء نظام صارم خالي من الغلوتين بمساعدة أخصائي تغذية بعد تشخيصهم بفقر الدم بعوز الحديد، وفي نهاية مدة المتابعة بمعدل 3.4 سنوات للأطفال و 3.0 سنوات للبالغين، كان مستوى الهيموغلوبين لدى 85٪ من البالغين ولدى 100٪ من الأطفال حول المعدل الطبيعي.

2-7- الآليات التي تُفسِّر فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي Mechanisms that Explain the Presence of Anemia in Celiac Disease:

2-7-1- عوز المغذيات الدقيقة Micronutrient Deficiencies:

يؤدي الداء الزلاقي إلى استجابة مناعية غير طبيعية يتبعها التهاب مزمن في الغشاء المخاطي للأمعاء مع اختفاء تدريجي للزغابات المعوية، مما يؤدي إلى نقص امتصاص العديد من العناصر الغذائية بما في ذلك الحديد وفيتامين B12 وحمض الفوليك والنحاس والزنك[119]، وإن المرضى الذين يعانون من الداء الزلاقي لديهم استعداد للإصابة بعوز الحديد، ويُعتَقد أنّ السبب يرجع إلى الموقع السائد لتلف الغشاء المخاطي(العفج) في الداء الزلاقي والذي هو أيضاً موقع امتصاص الحديد الأهم[105].

قام الباحث هارير وآخرون .Harper et al [120] بتقييم مجموعة متنوعة من العوامل الدموية والمتعلقة بالتغذية في ما مجموعه 405 من مرضى الاضطرابات الهضمية، حيث أن ما يقارب 20٪ من جميع المرضى الذين يعانون من الداء الزلاقي كان لديهم فقر الدم عند التشخيص، وحوالي 70٪ من مرضى الداء الزلاقي كان فيريتين المصل لديهم أقل من المتوسط بالنسبة لأعمارهم وجنسهم، وكان فقر الدم كبير الكريات المصحوب بنقص فيتامين B12 و/أو نقص حمض الفوليك نادراً (أقل من 3٪ من جميع حالات فقر الدم)؛ وكان نقص حمض الفوليك موجوداً في حوالي 12٪ من مرضى الدراسة ونقص فيتامين B12 في حوالي 5٪، وكان IDA موجوداً في 13٪ من المرضى الذين يعانون من ضمور زغابي جزئي وفي 34٪ من المصابين بضمور الزغابات تحت التام، مع عدم وجود فرق كبير في نسبة الأفراد الذين يعانون من نقص B12 والأفراد الذين يعانون من نقص حمض الفوليك.

إن السبب وراء إصابة بعض مرضى الداء الزلاقي وليس كلهم بفقر الدم الناجم عن عوز الحديد غير مفهوم جيداً، ولكنه قد يكون مرتبطاً بنقص في بعض البروتينات التنظيمية التي تؤثر تأثيراً مهماً في امتصاص الحديد على مستوى الخلية المعوية[105].

2-7-2- ترافق الداء الزلاقي مع الإنتان بالملتوية البوابية Infection by Helicobacter Pylori:

إن الملتوية البوابية تلعب دوراً في توازن مخازن الحديد، وقد أفادت العديد من الدراسات أن إنتان الملوية البوابية مرتبطة بفقر الدم بعوز الحديد[121].

درس الباحث هوداك وزملائه .Hudak et al [122] انتشار مخازن الحديد المُستنفَذة بين المرضى المصابين بالملتوية البوابية بالمقارنة مع المرضى غير المصابين بالملتوية البوابية، حيث أظهر الأفراد المصابون بالملتوية البوابية احتمالية متزايدة للإصابة بـ IDA وID.

لُوحِظَ ارتفاع مستويات الفيريتين بعد العلاج باستئصال الملتوية البوابية إضافةً إلى العلاج بالحديد مقارنةً بالعلاج بالحديد وحده، وافتُرِضَ عدد من الآليات لشرح هذا الارتباط بما في ذلك ارتفاع درجة الحموضة في المعدة بسبب التهاب المعدة الضموري[123]، وارتفاع مستويات الهيبسيدين في الدم، ووجود التهاب الأمعاء اللمفاوي (وهي آفة مشتركة مع الداء الزلاقي نفسه[124].

2-7-3- وجود تغيرات في البنية الجزيئية للخلايا المعوية:

يبقى فقر الدم بعوز الحديد (أو عوز الحديد دون فقر الدم) موجوداً لدى بعض المرضى المصابين بالداء الزلاقي، ويكون مقاوماً للعلاج بمكملات الحديد عن طريق الفم بعد اعتماد الحمية الخالية من الغلوتين، وقد تشارك عدة عوامل في هذه الظاهرة على الرغم من أن تجنب الغلوتين تجنباً صارماً يؤدي عادةً إلى تحسن سريري ونسيجي، وعند إجراء خزعة العفج للمتابعة لتوثيق شفاء الغشاء

المخاطي فإن نسبة كبيرة من المرضى المصابين بالداء الزلاقي تبدي ضموراً في الزغابات، وسُلِّطَ الضوء على هذه الحقيقة مؤخراً بواسطة الباحث فرناندز وزملائه .Fernández-Bañares et al في دراسة CADER [125] والتي صُمِّمَتْ لتقييم استمرار ضمور الزغابات بعد عامين من الاعتماد على الحمية الخالية من الغلوتين Gluten Free Diet (GFD) في المرضى البالغين المُشخَّصين بالداء الزلاقي.

يُلاحظ أيضاً فقر الدم المقاوم لمكملات الحديد عن طريق الفم في مرضى الداء الزلاقي على الرغم من شفاء الغشاء المخاطي في العفج بعد اعتماد الحمية الخالية من الغلوتين GFD، فقد سُجِّلَ وجود تغيرات في البنية الجزيئية للخلايا المعوية مثل: (نقص الغطاء البروتيني السكري الذي يغطي العديد من الخلايا المعوية glycocalyx)، وغياب في الزغابات الدقيقة بعد الاعتماد على الحمية الخالية من الغلوتين[119]، كما أن التغييرات الجزيئية للخلايا المعوية مسؤولة عن IDA في المرضى الذين يعانون من حساسية الغلوتين غير الزلاقية Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)، حيث يوُجِدَ IDA في ما يصل إلى 20٪ من الحالات[126].

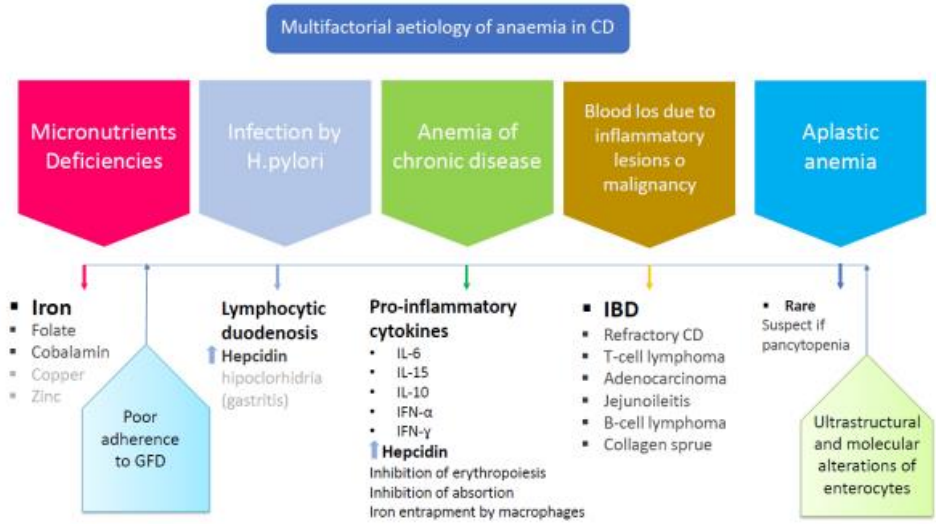
2-7-4- فقر الدم المرافق بسبب الأمراض الالتهابية Blood Loss Due to Inflammatory Diseases والأمراض المزمنة:

قد يُسهِم فقر الدم الناجم عن الآفات الالتهابية للغشاء المخاطي المعوي في الإصابة بـ IDA عند مرضى الداء الزلاقي[119]، وهذا هو الحال بالنسبة للمرضى الذين يعانون من متلازمة الأمعاء الهيوجة Inflammatory Bowel Disease (IBS) [127].

2-7-5- فقر الدم المرافق بسبب الخباثات Blood Loss Due to Malignancies:

قد يُسهِم أيضاً بفقر الدم عند المرضى الذين أُصِيبوا بالداء الزلاقي المُعنِّد RCD و/أو المضاعفات المرتبطة به بما في ذلك: الاعتلال المعوي المرتبط بلمفوما الخلايا التائية T-cell Lymphoma، واللمفوما البائية B-cell Lymphoma [128].

كما هو مُوضَّح في الشكل (1-4).



الشكل (1-4): يوضح الأسباب متعددة العوامل المؤثرة على حدوث فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي[105]

2-8- تدبير فقر الدم وعوز الحديد في حالات الداء الزلاقي المختلفة Management of Anemia and Iron Deficiency in Celiac Disease Settings:

2-8-1- تشخيص فقر الدم بعوز الحديد:

هنالك نسبة متغيرة من مرضى الداء الزلاقي (الأطفال أو البالغين) لا يعانون من فقر الدم عند التشخيص، ومع ذلك فإن بعضاً منهم لديه علامات وأعراض لعوز الحديد(الوهن، والتعب، وقلة التحمل)، لذلك يجب على الطبيب أن يطلب مجموعة من الفحوصات المخبرية لتحديد أي علامات تدل على نفاد

مخازن الحديد والتصرف وفقاً لذلك، ويُشخَّص عوز الحديد من خلال وجود مستويات منخفضة من الحديد في الدم (< 50 مكغ/دل) ومستوى مرتفع من الترانسفيرين في الدم > 350 ملغ/دل، وهنالك مؤشر آخر شديد الحساسية لتشخيص IDA ألا وهو نسبة إشباع الترانسفيرين حيث يقل عن 10–16٪ من قيمته الطبيعية، وتُمثِّل مستويات الفيريتين المنخفضة مؤشراً مبكراً وعالي الحساسية لعوز الحديد، ومع ذلك تختلف المعايير الدولية لتحديد استنفاذ مخازن الحديد مع تقدم العمر: < 12 مكغ/ليتر للأطفال دون سن الخامسة ويعادل 15–20 مكغ/ليتر لمن هم فوق سن الخامسة والبالغين[129]، ويجب تعديل هذه المستويات صعوداً في حال وجود التهاب أو إنتان بحيث يرتفع الحد الفاصل لتشخيص IDA إلى 30–50 مكغ/ليتر[105]، **ويوضح الجدول (1–5) القيم الأخرى لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد IDA عند مرضى الداء الزلاقي.**

الجدول (1–5): يوضح القيم الأخرى لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد عند مرضى الداء الزلاقي[168]
انخفاض في الهيموغلوبين والهيماتوكريت > 2 من القيم الطبيعية
انخفاض في MCV و MCH و MCHC
زيادة في RDW> 15%
زيادة في sTfR إلى 10–14 ملغ/ليتر
انخفاض في تعداد الشبكيات (قليل الحساسية)
زيادة في عدد كريات الدم الحمراء الحرة
بروتوبورفيرين protoporphyrin (FEP) > 10 ملغ/دل
خلايا ناقصة الصباغ مع ميل إلى كثرة الخلايا صغيرة الحجم

2–8–2– تجديد مخازن الحديد Replacement of Iron Storage:

تساعد الحمية الخالية من الغلوتين على تحسن ضمور الأمعاء ولكنها تؤدي أيضاً إلى تقليل الالتهاب مع التصحيح التدريجي لفقر الدم، وبالتالي فإن الآلية ذات شقين: زيادة امتصاص الحديد وتقليل تأثيرات الوسائط الالتهابية المختلفة على توازن الحديد وتكوين كريات الدم الحمراء، ويحدث الشفاء من

فقر الدم بالتوازي مع عودة الغشاء المخاطي المعوي إلى شكله الطبيعي ؛ على الرغم من أن عودة مخازن الحديد إلى وضعها الطبيعي تحدث في 50٪ فقط من الحالات.

يمكن علاج فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي بمركبات الحديد الفموية بالجرعة العلاجية المناسبة بعد التأكد من التحمل الهضمي لها مع المراقبة الدورية لتحسن قيم الخضاب[105].

2-8-3- التعويض الوريدي للحديد عند الأطفال:

إن عوز الحديد مع/بدون فقر الدم هو اختلاط شائع للداء الزلاقي عند الأطفال، وعلى الرغم من هذا يبقى عوز الحديد شائع وغير مُعَالج بشكلٍ عام عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي، ويرجع ذلك جزئياً إلى الخوف من الأحداث السلبية المُحتَمَلة المتعلقة بالتفاعلات التأقية المرتبطة بتركيبات ديكستران الحديد[130]، ومع ذلك فإن ديكستران الحديد يُعطَى في حالة فقر الدم الشديد.

أظهرت الدراسات أن إعطاء الحديد عن طريق الوريد آمن وفعال للأطفال المصابين بأمراض مختلفة تؤدي إلى فقر الدم بعوز الحديد، وأجرى الباحث كارمان وزملائه .Carman et al [131] دراسة على ما مجموعه 101 طفل تتراوح أعمارهم بين 6 و 18 عاماً يعانون من متلازمة الأمعاء الهيوجة IBD و (عوز الحديد ID أو فقر الدم بسبب عوز الحديد IDA)، حيث حُقِنَ الأطفال كاربوكسي مالتوز الحديدي ferric carboxymaltose (FCM) (وهو تركيبة حديثة من الحديد) في الوريد، وبعد تسريب FCM كجرعة وحيدة من 15 ملغ/كغ حتى 1000 ملغ/15-20 دقيقة فإن 64٪ من المرضى الذين يعانون من IDA قد أظهروا تحسناً وشفاءً من فقر الدم، مع بقاء 81٪ يعانون من عوز الحديد دون وجود فقر الدم.

إن الداء الزلاقي (وأي مرض آخر يُسبِّب ضمور الزغابات المعوية) يُظهِر سيناريو كلاسيكي حيث تكون نتائج تعويض الحديد عن طريق الفم ضعيفة بسبب ضعف الامتصاص من الغشاء المخاطي، ويمكن أن يستفيد هؤلاء الأطفال من إعطاء الحديد عن طريق الوريد في ظل ظروف معينة.

هنالك مركبات حديد أخرى تُعطَى عن طريق الوريد عند الأطفال مثل: ديكسترات الحديد منخفض الوزن الجزيئي low molecular weight iron dextran عند الأطفال[132].

قدمت لجنة من الخبراء بقيادة الباحث ماتييلو .Mattiello et al [133](مجموعة أمراض الدم لدى الأطفال Pediatric Hematology Working Group ومجموعة أمراض الأورام عند الأطفال السويسرية Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG) مؤخراً توصيات على أنه يمكن اعتبار إعطاء الحديد الوريدي استراتيجية الخط الأول في المرضى الذين يعانون من التهاب الأمعاء المزمن أو أي أمراض مُسبِّبة لسوء الامتصاص واستراتيجية الخط الثاني تكون بعد التشاور مع أخصائي أمراض الدم لدى الأطفال، **<u>وذلك بشروط محددة[133]:</u>**

1- الفشل في تحقيق تصحيح لفقر الدم بعوز الحديد IDA بعد محاولة تعويض الحديد الفموي بمكملات الحديد لفترة ستة أشهر على الأقل.
2- تأكيد سوء الامتصاص أو عدم تحمل الحديد الفموي المزمن، بما في ذلك فئة الأطفال الذين يعانون من إعاقات عصبية شديدة تؤدي إلى ضعف القدرة على إعطاء التغذية الفموية الجيدة.

الجدول (1-6): يوضح التوصيات لإعطاء الحديد الوريدي[105]
يجب استخدام مستحضرات الحديد الوريدية فقط في المراكز التي لديها وصول فوري إلى العلاجات الإسعافية لتفاعلات فرط الحساسية.
لا يُنصح بإجراء اختبار تحسس (فقد حدث تفاعل تحسسي عند المرضى الذين سبق لهم تحمل المنتج سابقاً)، ويجب مراقبة المريض لفترة 30 دقيقة على الأقل بعد تطبيق العلاج.
يُمنع استخدام مستحضرات الحديد الوريدية في المرضى الذين لديهم حساسية تجاه أي من مكونات الدواء، ويجب ألا تُستَخدم في المرضى الذين عانوا من تفاعلات فرط حساسية شديدة لمستحضر مختلف.
يجب توخي الحذر خاصةً في المرضى الذين يعانون من الحساسية المعروفة للأدوية الأخرى أو الذين يعانون من أمراض المناعة أو الالتهابات، مثل المرضى الذين لديهم تاريخ من الربو أو الإكزيما أو المرضى التأتبيين.

هنالك بعض التأثيرات الضارة وموانع الاستعمال المتعلقة باستخدام الحديد الوريدي: حيث تُظهِر بيانات الدراسات التي أُجرِيَت على البالغين أن الحديد الوريدي هو مضاد استطباب في سياق الإنتان، ، وفي المرضى الذين لديهم سوابق تحسسية من الحديد أو حساسية أخرى مهمة (مثل الحساسية للأدوية)، ويمكن أن تكون الآثار الجانبية الفورية لحقن الحديد الوريدي: غثيان وإقياء وصداع و وألم عضلي وحكة وألم مفصلي وألم في الظهر والصدر[105]، ويوضح الجدول (1-7) الإجراءات الواجب اتخاذها في حالة حدوث آثار جانبية لتسريب الحديد الوريدي.

الجدول (1-7): الإجراءات الواجب اتخاذها في حالة حدوث آثار جانبية لتسريب الحديد الوريدي[105]
<u>آثار جانبية خفيفة</u>: ✓ **أوقف التسريب حتى تختف بجميع الأعراض.** ✓ **أعد بدء التسريب بمعدل أبطأ.**
<u>آثار جانبية متوسطة</u>: ✓ **التوقف عن التسريب.** ✓ **إعطاء 1 ملغ/كلغ من ميثيل بريدنيزولون في الوريد.** ✓ **مراقبة المريض لفترة 4 ساعات أو حتى تختفي جميع الأعراض.**

آثار جانبية شديدة:

- ✓ **إعطاء 1000 مل من محلول ملحي، والأكسجين (إذا لزم الأمر)، و 0.5 ملغ من الأدرينالين العضلي، و 200 ملغ من الهيدروكورتيزون في الوريد والقبول في المشفى إذا لزم الامر.**

2-9- موجز:

يُعَدُّ عوز الحديد مع فقر الدم أو بدونه من المضاعفات الشائعة لدى كل من الأطفال والبالغين المصابين بالداء الزلاقي، مما يتسبب في مراضة وضعف كبير في نوعية الحياة في بعض الحالات، ويكون IDA/ID هو المظهر السريري الرئيسي أو حتى الوحيد للمرض، وإن وجود IDA أو ID لا يتحسن بعد تناول الحديد عن طريق الفم يجب أن يثير الشك بشدة في الإصابة بالداء الزلاقي لضمان ألا يتأخر التشخيص، وبمجرد اكتشاف IDA و ID يجب على الطبيب إعادة ملء مخازن الحديد لتجنب الآثار الضارة لفقدان كتلة كريات الدم الحمراء، وإن قرار تجديد مخازن الحديد عن طريق إعطاء الحديد عن طريق الفم أو الوريد مثار للجدل ويعتمد في المقام الأول على شدة الأعراض، وتأثيرها على نوعية الحياة، وتحمل الحديد الفموي، وتلك العوامل التي تتنبأ باستجابة ضعيفة للحديد الفموي (مثل شدة الآفة النسيجية، وضعف الالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين، وفقدان الدم بسبب النزف من الآفات المخاطية).

أما عند وجود فقر الدم الحاد مع قيم هيموغلوبين< 5-6 ملغ/دل (الأمر الذي يتطلب تصحيحاً سريعاً(كما هو الحال في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف القلب) يمكن نقل كريات دم حمراء مكثفة.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

Objective, Design, Materials and Methods of the Research

1-1- تمهيد:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة، من حيث الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والطرائق المُستَخدمة والمنهج الإحصائي المُتَّبع.

1-2- خلفية البحث:

الداء الزلاقي مرض شائع ينجم عن استجابة مناعية شاذة للغلوتين الموجود في بعض الحبوب كالقمح والشعير والشيلم، وهو يصيب الأطفال والبالغين بكل الأعمار وتتنوع التظاهرات السريرية للداء الزلاقي وتختلف بحسب العمر فنلاحظ سيطرة الأعراض الهضمية كتمدد البطن والإسهال المزمن والألم البطني والقهم في الأعمار الصغيرة بين 9-24 شهراً، بينما نجد في الأعمار الأكبر زيادة في نسبة حدوث فقر الدم وفشل النمو إضافة الى نقص تصنع ميناء الأسنان وارتفاع المستوى المصلي لخمائر الكبد وزيادة في حدوث الأعراض العصبية كالرنح وتكلسات الفص القفوي[136-134].

يُعَدُّ فقر الدم واحداً من اكثر التظاهرات غير الهضمية للداء الزلاقي شيوعاً ان لم يكن الأشيع، ويُعَدُّ فقر الدم ناقص الصباغ صغير الكريات النمط الأكثر مشاهدةً لفقر الدم في سياق الداء الزلاقي ويتميز بتعنيده على العلاج المعيض المناسب[137,138].

1-3- تساؤلات البحث:

1. ما هي العلاقة بين الداء الزلاقي وفقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال؟.

2. ما هي عوامل الخطر لحدوث فقر الدم عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي، وتأثيره على العلاج؟.

1-4- هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين الداء الزلاقي وفقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال، وتأثير الحمية ومركبات الحديد على العلاج.

1-5- عينة الدراسة:

مجموعة من الأطفال المشخص لديهم الداء الزلاقي بمعايير مخبرية وسريرية ونسيجية المقبولين والمراجعين للعيادة الهضمية والتنظير في مشفى الأطفال بدمشق والذين أظهروا تحسناً على الحمية بعد شهرين من المتابعة في الفترة ما بين 2016/7/1 إلى 2022/7/1، **وفق المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ✓ العمر < 13 عاماً.
- ✓ الأطفال المشخص إصابتهم بالداء الزلاقي بالمعايير السابقة (أعراض سريرية ، إيجابية الأضداد ، خزعات نسبجية ، تحسن سريري ومخبري على الحمية)

معايير الإستبعاد:

- ☒ وجود قصة عائلية لشذوذات في رحلان الخضاب مثل التلاسيميا أو اضطرابات دموية مشخصة تفسر سبب فقر الدم.
- ☒ وجود مصدر للنزف بنتيجة التنظير الهضمي العلوي (التهاب معدة بالهليوباكتر أو فتق حجابي أو بوليب أو قرحة أو غيرها).
- ☒ رفض الاشتراك في البحث.

☒ نقص استكمال البيانات.

1-6- مواد وطرائق الدراسة:

نمط الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة استرجاعية تقدمية A Prospective Retrospective Cross-Sectional study.

مكان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق/سوريا.

زمان الدراسة: المرحلة الممتدة من 2016/7/1 إلى 2022/7/1.

متغيرات الدراسة:

1- العمر.

2- الجنس.

3- السوابق العائلية.

4- سريرياً: الأعراض والشكايات.

5- نتائج الفحص السريري.

6- نتائج التحاليل المخبرية.

7- نتيجة التنظير الهضمي العلوي وخزعة الأمعاء الدقيقة.

طريقة الدراسة ومراحل العمل:

بعد الحصول على الموافقة على إجراء البحث من قبل إدارة المشفى وأخذ موافقة ذوي الطفل على الاشتراك في البحث، أُجرِيَ الآتي:

❖ مراجعة ملفات الذين خضعوا للتنظير الهضمي العلوي لتحري إصابتهم بالداء الزلاقي، ومرضى فقر الدم غير المفسر أو المُعنِّد على العلاج والتأكد من تحقيقها لمعايير البحث سُجِّلَتْ البيانات والمعلومات الآتية:

✓ العمر والجنس.

✓ القصة السريرية مع السوابق المرضية والدوائية والعائلية، والأعراض والشكايات.

✓ نتيجة الفحص السريري وتقييم الحالة التغذوية للطفل.

✓ نتائج التحاليل الدموية (HGB، MCV، Fe، Ferritin، اللطاخة الدموية، أضداد الترانس غلوتاميناز، واختبار IgA الكلي).

✓ نتيجة التنظير الهضمي العلوي.

✓ التشخيص النهائي.

❖ دُوِّنَتْ المعلومات على استمارة خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلَتْ إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) الإحصائي (حُسِبَتْ التكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها، ومُثِّلَتْ القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري)، واُعتُمِدَ الاختبار الإحصائي test Chi-square X2 لدراسة المتغيرات الفئوية و ANOVA Mann-Whitney U test لدراسة المتغيرات المستمرة وحساب الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات، حيث اعتُمِدَتْ قيمة $P\leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم) واستخلاص النتائج، ثم قُورِنَتْ مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.

1-7- الاعتبارات الأخلاقية:

جرى الحصول على موافقة إدارة مشفى الأطفال الجامعي بدمشق على إجراء البحث، كما أُخِذَتْ موافقة ذوي الطفل على الاشتراك في البحث، كما أنه لن تُذكَرَ أي معلومات شخصية حساسة، ولن يُتَدَخَلْ في خطة التدبير الموضوعة من قبل الاختصاصي المشرف.

1-8- حجم العينة:

حُدِّدَ حجم العينة باستخدام معادلة Steven Sampson:

$$n = \frac{N \times p(1-p)}{\left[\left[N-1 \times \left(d^2 \div z^2\right)\right] + p(1-p)\right]}$$

حيث N : حجم الجمهرة.(قدر بحوالي 2000 طفل أُجرِيَ له تنظير هضمي علوي لتحري الداء الزلاقي خلال ست سنوات).

P: نسبة توفر الخاصية والمحايدة =% 50.

Z: الدرجة المعيارية لمستوى الثقة 0.95 وتساوي 1.96.

d: نسبة الخطأ 5.

وبتطبيق المعادلة يكون حجم العينة المطلوب 322 مريضاً.

1-9- المفاهيم والاعتبارات:

- **تشخيص الداء الزلاقي:** شُخِّص بالاعتماد على المعايير السريرية المخبرية والنسيجية [139].
- **فشل النمو:** بالاعتماد على جداول مخططات النمو لمنظمة الصحة العالمية تم اعتبار الطفل مصاباً بفشل النمو في حال كانت قيمة Z-score (الوزن/الطول للأطفال بعمر ≤ 24 شهراً، وBMI للأطفال بعمر >24 شهراً) بحسب العمر <-2. (الجداول في الملاحق)[140].

❖ **فقر الدم عند الأطفال : أُعتُمِدَ تعريف منظمة الصحة العالمية لفقر الدم لقيم خضاب الدم بحسب العمر كما يأتي[141]:**

- ✓ العمر 6–59 شهراً HGB < 11غادل.
- ✓ العمر 60–144 شهراً HGB < 11.5غادل.
- ✓ فقر دم خفيف HGB > 10 غادل.
- ✓ فقر دم متوسط HGB 9.9–7 غادل.
- ✓ فقر دم شديد HGB < 7 غ/دل.

❖ **القيم الطبيعية لمتوسط حجم كريات الدم الحمراء (Mean Corpuscular Volume) MCV [142]:**

- ✓ لعمر 6–24 شهراً MCV = 70–86 فمتوليتر (fL).
- ✓ لعمر 25–72 شهراً MCV = 75–87 فمتوليتر (fL).
- ✓ لعمر 73–144 شهراً MCV = 77–95 فمتوليتر (fL).

❖ **القيم المرجعية لبعض التحاليل الدموية [143]:**

- ✓ المجال الطبيعي لقيم حديد المصل عند الأطفال Fe [50 –120 ميكروغرام/دل].
- ✓ المجال الطبيعي للترانسفيرين عند الأطفال Transferrin [203–360 ملغ/دل].
- ✓ المجال الطبيعي للفيريتين حسب العمر:
  - بعمر الوليد (0–6 أسابيع): 0–400 نانوغرام/مل.
  - بعمر (7 أسابيع–سنة): 10–95 نانوغرام/مل.
  - بعمر 1–9 سنوات: 10–60 نانوغرام/مل.
  - بعمر 10–18 سنة: (10–300 نانوغرام/مل ذكور)، (10–70 نانوغرام/مل إناث).

❖ **نوع فقر الدم:**

- ✓ فقر دم بعوز الحديد: فقر دم ناقص الحجم ناقص الصباغ.
- ✓ فقر دم مختلط: فقر دم ناقص الصباغ سوي أو كبير الحجم مع نقص بحديد المصل و/أو الترانسفيرين.

استمارة بحث: تأثير الداء الزلاقي على فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال (دراسة حشدية)

الاسم: العمر: الجنس:

رقم الاضبارة: مكان الإقامة: الطول: الوزن:

قصة عائلية للداء الزلاقي: نعم– لا

استطباب التنظير الهضمي العلوي:

نتيجة التنظير الهضمي العلوي وخزعة الأمعاء الدقيقة:

وجود أعراض عند القبول: نعم– لا

الأعراض:

إسهال مزمن: نعم– لا إمساك: نعم – لا ألم بطني: نعم – لا

نقص شهية: نعم – لا إقياء: نعم – لا

أعراض أخرى:

التحاليل المخبرية عند التشخيص:

HGB g/dl: MCV fL: %RDW:

Fe mg/dl: Transferrin mg/dl: Ferritin ng/ml:

tTg-IgA

خطة العلاج:

التحاليل المخبرية بعد المتابعة:

HGB g/dl: MCV fL: %RDW:

Fe mg/dl: Transferrin mg/dl: Ferritin ng/ml:

مدة المتابعة:

ملاحظات أخرى:

منظمة الاستمارة:

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

تأثير الداء الزلاقي على فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال (دراسة حشدية)

أنا الطبيبة **هدى محمد ناصيف** في قسم طب الأطفال في كلية الطب البشري بجامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة **(تأثير الداء الزلاقي على فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال (دراسة حشدية))**، ويتضمن هذا البحث الاطلاع على ملف الطفل وتسجيل القصة المرضية ونتائج التحاليل والاستقصاءات الشعاعية والعلاج ونتائجه، وسيُرمَز المشاركون والمشاركات (إعطاؤهم أرقام من دون ذكر أسماء).

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات مهمة قد تُسهِم في مقاربة المرضى وعلاجهم، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من تركها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

توقيع ولي الأمر:

التاريخ : / /

1-10- طرق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلَتْ دورياً جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي تم أُعتُمِدَ في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية الآتية:

- **المتوسط الحسابي** $\overline{X}$:

ويحسب من العلاقة الآتية

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

n: عدد المفردات

- **الانحراف المعياري** σ: ويحسب بالعلاقة الآتية:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

حيث σ: الانحراف المعياري.

Xi: مفردات العينة.

n:عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

- مُثِّلَتْ القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري).
- حُسِبَ المتوسط الحسابي والتكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها.
- أُعتُمِدَ الاختبار الإحصائي X2 Chi-square test (لدراسة المتغيرات الفئوية) One-way ANOVA test(لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية

الإحصائية لهذه الفروقات، واعتُمِدَتْ قيمة $P\leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم، كما استُخدِمَ قانون Paired Sample T test لدراسة التغير بقيم التحاليل المخبرية بعد العلاج.

1-11- موجز:

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على تفاصيل الجزء العملي من الدراسة مع تعريف مُفصَّل بآلية العمل والطرق الإحصائية المُتَّبعة في البحث للوصول إلى إجابة على السؤال البحثي.

الفصل الثاني: النتائج Results

2-1- تمهيد:

في هذا الفصل سنعرض النتائج التي توصلنا لها في البحث، ففي نهاية البحث اكتملت بيانات 322 طفلاً شخص لديهم الداء الزلاقي بنتيجة التنظير الهضمي العلوي مع ايجابية أضداد الترانس غلوتاميناز حققوا معايير البحث، كما تمت متابعة 109 مرضى منهم مصابين بفقر الدم ومراقبة التغيرات المخبرية لديهم، وبدراسة هذه البيانات إحصائياً باستخدام برنامجSPSS، **ووصلنا للنتائج الآتية:**

2-2- النتائج:

2-2-1- دراسة الجنس في عينة البحث:

الجدول (2-1): دراسة الجنس في عينة البحث		
	N.	%
الإناث	152	%47.2
الذكور	170	%52.8
المجموع	322	%100

من الجدول (2-1) نلاحظ أن نسبة الذكور أكبر قليلاً من نسبة الإناث.

2-2-2- دراسة العمر في عينة البحث:

الجدول (2-2): دراسة العمر في عينة البحث		
	Mean	St.D
متوسط العمر	7.4	2.9
	N.	%
≥ عامين	21	%6.5
< عامين	301	%93.5

من الجدول (2-2) نلاحظ أن متوسط عمر الأطفال في عينة البحث بلغ 7.4 عاماً، وكان غالبيتهم (93.5%) بعمر أكبر من عامين.

2-2-3- دراسة قياسات الجسم:

الجدول (2-3): دراسة قياسات الجسم		
	Mean	St.D
الوزن (كغ)	21.5	7.2
الطول (سم)	119.6	18.7
BMI (كغ/م2)	14.6	1.4
Z score الوزن	1.39-	1.1
Z score الطول	0.9-	1.2
Z score BMI	1.39-	1.4
	N.	%
لا فشل نمو	231	%71.7
فشل نمو	91	%28.3

من الجدول (2-3) نلاحظ متوسط قيم Z score لكل من الطول والوزن ومشعر كتلة الجسم أخذ قيم سلبية، وكانت نسبة انتشار فشل النمو (وهي Z score الوزن إلى الطول<-2 للأطفال بعمر أصغر

من عامين و BMI Z score أصغر من −2 للأطفال بعمر أكبر من عامين) لدى 28.3% من المرضى.

2−2−4− دراسة وجود قصة عائلية مُثبتَة للداء الزلاقي:

الجدول (2−4): دراسة وجود قصة عائلية مُثبتَة للداء الزلاقي		
	N.	%
لا قصة عائلية للداء الزلاقي	297	%92.2
قصة عائلية للداء الزلاقي	25	%7.8

من الجدول (2−4) نلاحظ أن 7.8% من الأطفال في عينة البحث لديهم قصة عائلية مُثبِتَة للإصابة بالداء الزلاقي.

2−2−5− دراسة التظاهرات والعلامات السريرية :

الجدول (2−5): دراسة التظاهرات والعلامات السريرية					
		N.		%	
إسهال مزمن		205		%63.7	
إمساك		21		%6.5	
ألم بطني مزمن		113		%35.1	
نقص شهية		82		%25.5	
إقياء		51		%15.8	
فقر دم	غير معالج	227	181	%70.5	%56.2
	معالج (معند)		46		%14.3

من الجدول (2−5) نلاحظ الآتي:

- أشيع الأعراض والعلامات كان فقر الدم بنسبة 70.5% (شحوب، شهوة الطين، تعب عام) (وقد كان لدى 46 طفلاً فقر دم معند) ثم الإسهال المزمن (لمدة > من اسبوعين) بنسبة 63.7% ثم الألم البطني بنسبة 35.1% ثم نقص الشهية بنسبة 25.5%.

❖ كانت الاعراض الأخرى أقل شيوعاً وشملت الإقياء بنسبة 15.8% والامساك بنسبة 6.5%.

❖ بلغت نسبة انتشار فقر الدم غير المعالج 56.2%، بينما كان فقر الدم المعالج وغير المستجيب على العلاج (فقر دم معند) منتشر بنسبة 14.3%، ونذكر أنه لم يتم الحصول على بيانات واضحة حول نوع مركبات الحديد المستخدمة في العلاج أو الجرعات لدى هؤلاء المرضى.

2-2-6- دراسة نتائج التحاليل المخبرية:

الجدول (2-6): دراسة نتائج التحاليل المخبرية		
St.D	**Mean**	
2.3	**9.9**	**HGB g/dl**
14	**75.1**	**MCV fL**
5.7	**16.7**	**RDW %**
17.9	**48**	**Fe µg/dL**
81.2	**344.9**	**Transferrin mg/dl**
2.6	**5.6**	**(69)Ferritin ng/ml**
%	**N.**	**tTG(IgA)**
%76.7	**247**	**tTG IgA > 10 أضعاف**
%23.3	**75**	**tTG IgA ≤ 10 أضعاف**

من الجدول (2-6) نلاحظ الآتي:

❖ بلغ متوسط الخضاب 9.9 غ/دل، ومتوسط MCV 75.1 فيمتولتر، و RDW 16.7%.

❖ بلغ متوسط حديد المصل 48 مكغ/دل و Transferrin 334.9 ملغ/دل.

❖ تمت معايرة الفيريتين لدى 69 مريضاً، وبلغ متوسطه 5.6 نانوغرام/مل.

❖ 23.3% لديهم ارتفاع بأضداد الترانس غلوتاميناز أكثر من 10 أضعاف القيم الطبيعية.

2-2-7- دراسة نوع ودرجة فقر الدم:

الجدول (2-7): دراسة نوع ودرجة فقر الدم		
	N.	%
لا فقر دم	95	%29.5
فقر دم بعوز الحديد صغير الكريات	147	%45.7
فقر دم مختلط	80	%24.8
	N.	%
لا فقر دم	95	%29.5
فقر دم خفيف (10-11.5 غ/دل)	36	%11.2
فقر دم متوسط (7-9.9 غ/دل)	157	%48.8
فقر دم شديد (< 7 غ/دل)	34	%10.6

من الجدول (2-7) نلاحظ الآتي:

- ❖ 29.5% من المرضى لم يكن لديهم فقر دم.
- ❖ 45.7% من المرضى لديهم فقر بعوز الحديد صغير الكريات.
- ❖ 24.8% من المرضى لديهم فقر مختلط (فقر دم مع نقص حديد مع قيم MCV طبيعية أو مرتفعة).
- ❖ 11.2% من المرضى لديهم فقر دم خفيف، و48.8% لديهم فقر دم متوسط، و10.6% لديهم فقر دم شديد.

2-2-8- دراسة نتيجة خزعة الأمعاء الدقيقة:

الجدول (2-8): دراسة نتيجة خزعة الأمعاء الدقيقة		
	N.	%
Marsh Type 1	95	%29.5
Marsh Type 2	124	%38.5
Marsh Type 3	103	%32

من الجدول (2-8) نلاحظ أنه بنتيجة خزعة الأمعاء الدقيقة 29.5% من المرضى كان لديهم نمط مارش الأول للإصابة و 38.5% لديهم النمط الثاني و32% لديهم النمط الثالث.

2-2-9- دراسة علاقة فقر الدم مع الجنس:

الجدول (2-9): دراسة علاقة فقر الدم مع الجنس					
	لا فقر دم		فقر دم		P
	N.	%	N.	%	
الإناث	54	%56.8	98	%43.2	0.025
الذكور	41	%43.2	129	%56.8	
المجموع	95	%100	227	%100	-

من الجدول (2-9) نلاحظ أن نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث في مجموعة فقر الدم، وكان الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً.

2-2-10- دراسة علاقة فقر الدم مع العمر:

الجدول (2-10): دراسة علاقة فقر الدم مع العمر					
	لا فقر دم		فقر دم		P
	Mean	St.D	Mean	St.D	
متوسط العمر	7.2	3.2	7.5	2.9	0.321
	N.	%	N.	%	P
≥ عامين	8	%8.4	13	%5.7	0.372
< عامين	87	%91.6	214	%94.3	

من الجدول (2-10) نلاحظ الآتي:

- متوسط العمر أكبر قليلاً في مجموعة فقر الدم لكن بدون أهمية إحصائية للفرق.
- نسبة المرضى بعمر أصغر من عامين أصغر في مجموعة فقر الدم، لكن بدون أهمية إحصائية للفرق بينهما.
- ويمكن من الجدول أن نستنتج أن نسبة الإصابة بفقر الدم بعوز الحديد لدى الأطفال بعمر < عامين تبلغ 71.1% (301/214) أكبر من نسبة إصابة الأطفال بعمر < عامين والتي تبلغ 61.9% (21/13)، وهذا يرجع لطول مدة الشكاية وبالتالي زيادة شدة عوز الحديد بسبب طول مدة سوء الامتصاص وبالتالي زيادة نسبة الإصابة بفقر الدم بعوز الحديد

2-2-11- دراسة علاقة فقر الدم مع قياسات الجسم:

الجدول (2-11): دراسة علاقة فقر الدم مع قياسات الجسم					
	لا فقر دم		فقر دم		P
	Mean	St.D	Mean	St.D	
الوزن (كغ)	22.4	8.2	21.2	6.8	0.154
الطول (سم)	118.7	20.7	120	17.8	0.553
BMI (كغ/م2)	15.4	1.4	14.3	1.3	0.001>
الوزن Z score	0.87-	1.1	1.6-	0.98	0.001>
الطول Z score	0.69-	1.2	0.97-	1.2	0.054
Z score BMI	0.53-	1.4	1.76-	1.3	0.001>
	N.	%	N.	%	P
لا فشل نمو	87	%91.6	144	%63.4	0.001>
فشل نمو	8	%8.4	83	%36.6	

من الجدول (2-11) نلاحظ الآتي:

- متوسط الوزن أصغر في مجموعة فقر الدم بينما متوسط الطول كان أكبر لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- متوسط مشعر كتلة الجسم أصغر في مجموعة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- متوسط Z score لكل من الطول والوزن ومشعر كتلة الجسم أصغر في مجموعة فقر الدم، وكان الفرق مهماً إحصائياً بالنسبة للوزن ومشعر كتلة الجسم
- نسبة المرضى الذين لديهم فشل نمو أكبر في مجموعة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

2-2-12- دراسة علاقة فقر الدم مع التظاهرات والعلامات السريرية :

الجدول (2-12): دراسة علاقة فقر الدم مع التظاهرات والعلامات السريرية					
	لا فقر دم		فقر دم		P
	N.	%	N.	%	
إسهال مزمن	55	%57.9	150	%66.1	0.164
إمساك	8	%8.4	13	%5.7	0.372
ألم بطني	26	%27.4	87	%38.3	0.060
نقص شهية	17	%17.9	65	%28.6	0.044
إقياء	8	%8.4	43	%18.9	0.018

من الجدول (2-12) نلاحظ الآتي:

- نسبة المرضى الذين لديهم اسهال مزمن أو ألم بطني أو نقص شهية أو إقياء أكبر في مجموعة فقر الدم، وكان الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً في حالة نقص الشهية والإقياء.
- نسبة المرضى الذين لديهم امساك أصغر في مجموعة فقر الدم، لكن لم يكن الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً.

2-2-13- دراسة علاقة فقر الدم مع نتائج التحاليل المخبرية:

الجدول (2-13): دراسة علاقة فقر الدم مع نتائج التحاليل المخبرية					
	لا فقر دم		فقر دم		P
	Mean	St.D	Mean	St.D	
HGB g/dl	12.9	0.7	8.6	1.3	0.001>
MCV fL	86.1	6.6	70.5	13.8	0.001>
RDW %	12.7	0.7	18.4	6.1	0.001>
Fe µg/dL	73	6	37.6	8.4	0.001>
Transferrin mg/dl	274.7	15.7	374.3	79.5	0.001>
(68-1)Ferritin ng/ml	12	-	5.5	2.5	0.001>
	N.	%	N.	%	P
tTG IgA ≥ 10 أضعاف	95	%100	152	%67	0.001>
tTG IgA < 10 أضعاف	0	%0	75	%33	

من الجدول (2-13) نلاحظ الآتي:

- متوسط كل من الخضاب و MCV وحديد المصل والفيريتين أصغر في مجموعة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- متوسط RDW و Transferrin أكبر في مجموعة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- في مجموعة فقر الدم كانت نسبة المرضى الذين لديهم الترانس غلوتاميناز أكثر من عشرة أضعاف القيم الطبيعية أكبر من نسبتهم في مجموعة المرضى غير المصابين بفقر الدم، وكان الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً.

2-2-14- دراسة علاقة فقر الدم مع نتيجة خزعة الأمعاء:

الجدول (2-14): دراسة علاقة فقر الدم مع نتيجة خزعة الأمعاء					
	لا فقر دم		فقر دم		P
	N.	%	N.	%	
Marsh Type 1	84	%88.4	11	%4.8	0.001>
Marsh Type 2	8	%8.4	116	%51.1	
Marsh Type 3	3	%3.2	100	%44.1	

من الجدول (2-14) نلاحظ أن نسبة المرضى الذين لديهم النمط الثاني والنمط الثالث من مارش في خزعة الأمعاء الدقيقة أكبر في مجموعة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

2-2-15- دراسة علاقة شدة فقر الدم مع قياسات الجسم:

الجدول (2-15): دراسة علاقة شدة فقر الدم مع قياسات الجسم									
	لا فقر دم		فقر دم خفيف		فقر دم متوسط		فقر دم شديد		
	Mean	St.D	Mean	St.D	Mean	St.D	Mean	St.D	P
الوزن (كغ)	22.4	8.2	24	6.9	20.6	6.8	20.8	5.9	0.033
الطول (سم)	118.7	20.7	123.9	17.5	118.7	17.6	122.2	18.4	0.355
BMI (كغ/م2)	15.4	1.4	15.3	0.9	14.2	1.3	13.6	0.6	0.001>
Z score الوزن	0.87-	1.1	1.22-	1.1	1.5-	0.9	2.5-	0.5	0.001>
Z score الطول	0.69-	1.2	0.83-	1.2	0.79-	1.2	1.9-	0.6	0.001>
Z score BMI	0.53-	1.4	1.03-	0.7	1.7-	1.3	3-	-	0.001>
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	P
لا فشل نمو	87	%91.6	36	%100	108	%68.8	0	%0	0.001>
فشل نمو	8	%8.4	0	%0	49	%31.2	34	%100	

من الجدول (2-15) نلاحظ الآتي:

- متوسط الوزن أكبر في مجموعة فقر الدم الخفيف ثم في مجموعة الخضاب الطبيعي ثم في مجموعة فقر الدم الشديد وتليها مجموعة فقر الدم المتوسط، وكان الفرق بين المجموعات مهماً إحصائياً.
- متوسط الطول أكبر في فقر الدم الخفيف ثم الشديد ثم في مجموعتي الخضاب الطبيعي وفقر الدم المتوسط ولم يكن الفرق بين المجموعات مهماً إحصائياً.
- انخفض متوسط مشعر كتلة الجسم مع زيادة شدة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً وكذلك متوسط Z score للوزن والطول ومشعر كتلة الجسم.
- نسبة فشل النمو أكبر في مجموعة فقر الدم الشديد ثم في مجموعة فقر الدم المتوسط يليها النسبة في مجموعة الخضاب الطبيعي، وكان الفرق بين المجموعات مهماً إحصائياً.

2-2-16- دراسة علاقة شدة فقر الدم مع نتائج التحليل المخبرية:

الجدول (2-16): دراسة علاقة شدة فقر الدم مع نتائج التحليل المخبرية									
	فقر دم شديد		فقر دم متوسط		فقر دم خفيف		لا فقر دم		
P	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	tTG IgA
0.001>	%23.5	8	%68.8	108	%100	36	%100	95	tTG IgA ≥ 10 أضعاف
	%76.5	26	%31.2	49	%0	0	%0	0	tTG IgA < 10 أضعاف

من الجدول (2-16) نلاحظ أن نسبة المرضى الذين لديهم أضداد الترانس غلوتاميناز أكثر من عشرة أضعاف ارتفعت مع زيادة شدة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

2-2-17- دراسة علاقة شدة فقر الدم مع نتيجة خزعة الأمعاء:

الجدول (2-17): دراسة علاقة شدة فقر الدم مع نتيجة خزعة الأمعاء									
	فقر دم شديد		فقر دم متوسط		فقر دم خفيف		لا فقر دم		
P	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	
0.001>	%0	0	%0.6	1	%27.8	10	%88.4	84	Marsh Type 1
	%20.6	7	%53.5	84	%69.4	25	%8.4	8	Marsh Type 2
	%79.4	27	%45.9	72	%2.8	1	%3.2	3	Marsh Type 3

من الجدول (2-17) نلاحظ أن نسبة المرضى الذين لديهم النمط الأول أو الثاني من تصنيف مارش انخفضت مع زيادة شدة فقر الدم بينما ارتفعت نسبة النمط الثالث وكان الفرق بين المجموعات مهمة إحصائياً، كما نلاحظ أن أغلب المرضى مع مارش 1 لم يكن لديهم فقر دم، وأغلب المرضى مع مارش 2 كان لديهم فقر دم خفيف إلى متوسط، بينما أغلب المرضى مع مارش 3 كان لديهم فقر دم متوسط أو شديد.

2-2-18- دراسة علاقة نتيجة خزعة الأمعاء مع أضداد الترانس غلوتاميناز:

الجدول (2-18): دراسة علاقة نتيجة خزعة الأمعاء مع أضداد الترانس غلوتاميناز							
	Marsh Type3		Marsh Type2		Marsh Type1		
P	%	N.	%	N.	%	N.	tTG IgA
0.001>	%48.5	50	%83.1	103	%98.9	94	tTG IgA ≥ 10 أضعاف
	%51.5	53	%16.9	21	%1.1	1	tTG IgA < 10 أضعاف

من الجدول (2-18) نلاحظ أن نسبة المرضى الذين لديهم أضداد الترانس غلوتاميناز أكثر من عشرة أضعاف ارتفعت مع زيادة درجة الإصابة بحسب تقييم مارش لخزعة الامعاء بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

2-2-19- دراسة التغيرات المخبرية بعد الحمية والعلاج بمعيضات الحديد:

الجدول (2-19): دراسة التغيرات المخبرية بعد الحمية والعلاج بمعيضات الحديد								
P	Std. Error	الفرق		بعد		قبل		
		St.D	Mean	St.D	Mean	St.D	Mean	109 مرضى
0.001>	0.04	0.4	2.3	1.3	9.99	1.2	7.7	HGB g/dl
0.001>	1	10.5	16.1	7.8	79.6	10.2	63.5	MCV fL
0.001>	0.5	4.7	17	11.7	50.3	10.1	33.2	Fe µg/dL
0.001>	1.7	17.8	109.7-	71.9	299.7	68.2	409.5	Transferrin mg/dl
0.001>	0.3	2.1	5.1	2.8	10.5	2.5	5.5	(68)Ferritin ng/ml

تُوبِعَ 109 مرضى لديهم فقر دم مُعنِّد على العلاج لفترة ستة أشهر بعد إتباع الحمية والعلاج بمركبات الحديد الفموية وكانت النتائج كما في الجدول (2-19) وفيه نلاحظ الآتي:

- ارتفع متوسط الخضاب بمقدار 2.3 غ/دل، ومتوسط MCV بمقدار 16.1 فيمتولتر، ومتوسط حديد المصل بمقدار 17 مكغ/دل.
- انخفض متوسط Transferrin بمقدار 109.7 ملغ/دل.

- ❖ تمت متابعة مستويات فيريتين المصل لدى 68 مريضاً وقد ارتفعت قيمه بمقدار 5.1 نانوغرام/مل بعد العلاج.
- ❖ كان الفرق بتغير نتائج التحاليل المخبرية بعد فترة المتابعة مهماً إحصائياً.

2-3- موجز:

تم في هذا الفصل دراسة فقر الدم لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي وعلاقته بالمتغيرات الأخرى وكذلك علاقة شدة فقر الدم مع المتغيرات الأخرى، ودراسة نتائج العلاج بالحمية ومركبات الحديد لمدة ستة أشهر، وقد وجدنا أن نسبة انتشار فقر الدم بلغت 70.5%، وكانت العلاقة مهمة إحصائياً بين فقر الدم لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي عند الأطفال مع كل من : جنس الذكور وانخفاض مشعر كتلة الجسم ومشعر Z score للوزن ولمشعر كتلة الجسم، ومع انتشار فشل النمو ومع نقص الشهية والإقياء ومع انخفاض متوسط حجم الكريات الحمراء الوسطي وحديد المصل والفيريتين، ومع ارتفاع مستويات الترانسفيرين وأضداد الترانس غلوتاميناز ومع شدة الإصابة بحسب النمط النسيجي.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المُشَابهة

3-1- تمهيد:

تمت مقارنة نتائج الدراسة الحالية مع نتائج عدة دراسات مشابهة، وتم استخلاص أهم نتائجها ومقارنتها مع بعض نتائج الدراسة الحالية، **وفيما يأتي نتائج المقارنة:**

3-2- المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة:

3-2-1- مقارنة العمر والجنس وانتشار فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي عند الأطفال:

الجدول (2-20): مقارنة العمر والجنس وانتشار فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي عند الأطفال

الباحث	الدولة	السنة	داء زلاقي	الإناث	الذكور	متوسط العمر	انتشار فقر الدم
الدراسة الحالية	سورية	2022	322	%47.2	%52.8	7.4	%70.5
Carroccio[144]	ايطاليا	1998	133	%55.4	%44.6	1.5	%70
Kochhar[145]	الهند	2012	434	%59.9	%40.1	6.5	%84
Bottaro[146]	ايطاليا	1999	644	%66.9	%33.1	7.7	%34.8
Kuloğlu[147]	تركيا	2009	106	%60.4	%39.6	8.81	%89.9
Repo[148]	فلندا	2016	72	–	–		%62.5-22.4
Rajalahti[149]	فلندا	2016	455	%65.7	%34.3	18>	%18
Kapur[150]	الهند	2003	21	%76.2	%23.8	6.67	%78
Tolone[151]	ايطاليا	2017	387	%60.7	%38.3	4.33-2.5	%34.6
Harfoush[152]	سورية	2014	114	%50	%50	14-0.5	%70.2
Seidita[153]	ايطاليا	2022	159	%81.1	%18.9	32.9-31.3	%54.7

من الجدول (2-20) نلاحظ الآتي:

- دراسات المقارنة من عدة دول ونشرت على مدى عدة سنوات.
- تراوح عدد مرضى الداء الزلاقي الأطفال في الدراسات ما بين 21-644 مريضاً.

- في أغلب الدراسات كانت نسبة الإناث أكبر من نسبة الذكور، بينما في الدراسة الحالية كانت نسبة الذكور أكبر، وفي دراسة Harfoush [152] كانت النسبة متساوية.
- تراوح متوسط عمر المرضى في الدراسات ما بين 1.5–8.8 عاماً.
- تراوحت نسبة انتشار فقر الدم لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي ما بين 18–89.9%، وكانت النسبة في دراسة Harfoush [152] (دراسة لجامعة تشرين مدتها 4 سنوات 2010 – 2013 أجريت في قسم الأطفال في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية) مقاربة للنسبة في الدراسة الحالية.
- إن نسبة انتشار فقر الدم في دراسة Seidita [153] لدى البالغين قيمتها وسطية مابين نسبة انتشاره لدى الأطفال في باقي الدراسات

3-2-2- مقارنة انتشار الأعراض عند مرضى الداء الزلاقي:

الجدول (2-21): مقارنة انتشار الأعراض عند مرضى الداء الزلاقي						
	فشل نمو	إسهال مزمن	إمساك	ألم بطني	نقص شهية	إقياء
الدراسة الحالية	%28.3	%63.7	%6.5	%35.1	%25.5	%15.8
Carroccio[144]	%85	%55	%7	%5	%38	%22
Kochhar[145]	%79	%74	%9	%27	–	–
Bottaro[146]	%29.9	–	%3.5	–	%12.8	–
Kuloğlu[147]	%45.9	%53.2	%2.7	%40.4	–	%12.8
Rajalahti[149]	%22.9	%28.1	%16.3	%44.8	–	%2.2
Seidita[153]	–	%52.2	%15.1	–	–	–

من الجدول (2-21) نلاحظ الآتي:

- تراوحت نسبة انتشار فشل النمو ما بين 22.9-85%، والإسهال المزمن ما بين 28.1-74% وهما من أشيع عرضين في أغلب الدراسات.
- تراوحت نسبة انتشار الإمساك بين المرضى 2.7-16.3%، والألم البطني ما بين 5-44.8%.
- تراوحت نسبة انتشار نقص الشهية ما بين 12.8-38%، والإقياء ما بين 2.2-22%.

3-2-3- مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع الجنس والعمر والقصة العائلية:

الجدول (2-22): مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع الجنس والعمر والقصة العائلية				
		لا فقر دم	فقر دم	P
الإناث	الدراسة الحالية	%56.8	%43.2	0.025
	Rajalahti[149]	%35.4	%29.3	0.307
	Tolone[151]	%34	%50	0.002
	Seidita[153]	%68.1	%92	0.001>
الذكور	الدراسة الحالية	%43.2	%56.8	0.025
	Rajalahti[149]	%64.6	%70.7	0.307
	Tolone[151]	%66	%50	0.002
	Seidita[153]	%31.9	%8	0.001>
متوسط العمر	الدراسة الحالية	7.2	7.5	0.475
	Rajalahti[149]	7.4	8.5	0.038
	Tolone[151]	4.33	2.5	0.001>
	Seidita[153]	32.6	31.3	0.05<
قصة عائلية للداء الزلاقي	الدراسة الحالية	%5.3	%8.8	0.278
	Rajalahti[149]	%43.5	%27.3	0.033

من الجدول (2-22) نلاحظ الآتي:

- هناك تفاوت بين الدراسات من حيث نسبة الذكور والإناث في المجموعتين وكان الفرق مهماً إحصائياً في الدراسة الحالية وفي دراسة Tolone[151].
- في الدراسة الحالية وفي دراسة Rajalahti[149] متوسط العمر أكبر في مجموعة المصابين بفقر الدم بينما في دراسة Tolone[151] ودراسة Seidita [153] كان أكبر في مجموعة غير المصابين بفقر الدم، وفقط كان الفرق مهم إحصائياً في دراستي المقارنة عند الأطفال.

❖ نسبة وجود قصة عائلية للداء الزلاقي أكبر في مجموعة المصابين بفقر الدم في الدراسة الحالية، بينما في دراسة Rajalahti[149] كانت أكبر في مجموعة غير المصابين بفقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

3-2-4- مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع الأعراض:

الجدول (2-23): مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع الأعراض						
	الدراسة الحالية			Rajalahti[149]		
	لا فقر دم	فقر دم	P	لا فقر دم	فقر دم	P
فشل نمو	%8.4	%36.6	0.001>	%22.8	%23.2	0.05<
إسهال مزمن	%57.9	%66.1	0.164	%30	%19.5	0.060
إمساك	%8.4	%5.7	0.372	%15.5	%19.5	0.063
إقياء	%8.4	%18.9	0.018	%2.7	%0	0.021

من الجدول (2-23) نلاحظ الآتي:

- نسبة فشل النمو أكبر في مجموعة المصابين بفقر الدم في الدراستين لكن فقط في الدراسة الحالية كان الفرق مهماً إحصائياً.
- نسبة الاسهال المزمن أكبر في مجموعة المصابين بفقر الدم في الدراسة الحالية بينما في دراسة Rajalahti[149] كانت أكبر في مجموعة غير المصابين بفقر الدم، ولم يكن الفرق مهماً إحصائياً في الدراستين.
- نسبة الامساك أصغر في مجموعة المصابين بفقر الدم في الدراسة الحالية بينما في دراسة Rajalahti[149] كانت أصغر في مجموعة غير المصابين بفقر الدم، ولم يكن الفرق مهماً إحصائياً في الدراستين.
- نسبة الإقياء أكبر في مجموعة المصابين بفقر الدم في الدراسة الحالية بينما في دراسة Rajalahti[149] كانت أكبر في مجموعة غير المصابين بفقر الدم، وكان الفرق مهماً إحصائياً في الدراستين.

3-2-5- مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع التحاليل المخبرية:

الجدول (2-24): مقارنة علاقة فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي مع التحاليل المخبرية				
		لا فقر دم	فقر دم	P
HGB g/dl	الدراسة الحالية	12.9	8.6	0.001>
	Kapur[150]	11.5	8.1	0.05>
MCV fL	الدراسة الحالية	86.1	70.5	0.001>
	Kapur[150]	81.9	64.2	0.05>
Fe µg/dL	الدراسة الحالية	73	37.6	0.001>
	Kapur[150]	90.9	82.5	0.05>

من الجدول (2-24) نلاحظ أن متوسط الخضاب و MCV والحديد أصغر في مجموعة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

3-2-6- مقارنة التغيرات المخبرية بعد الحمية والعلاج بمعيضات الحديد:

الجدول (2-25): مقارنة التغيرات المخبرية بعد الحمية والعلاج بمعيضات الحديد						
		قبل		بعد		P
		Mean	St.D	Mean	St.D	
HGB g/dl	الدراسة الحالية	7.7	1.2	9.99	1.3	0.001>
	Carroccio[144]	9.5	1.1	12.1	1	0.004>
	Rajalahti[149]	10.5		12.5		0.005>
	Kapur[150]	8.1	0.8	11.4	0.9	0.001>
MCV fL	الدراسة الحالية	63.5	10.2	79.6	7.8	0.001>
	Carroccio[144]	76	15	83	9	0.05>
	Kapur[150]	64.2	5.8	74.9	5.6	0.05>
Fe µg/dL	الدراسة الحالية	33.2	10.1	50.3	11.7	0.001>
	Carroccio[144]	38.6	12.5	71	20	0.05>
	Kapur[150]	82.45	25.6	86.93	23.4	0.05<

من الجدول (2-25) نلاحظ أنه في جميع الدراسات متوسط الخضاب و MCV والحديد أكبر بعد العلاج بالحمية ومركبات الحديد بفارقٍ مهمٍ إحصائياً في أغلب الحالات .

3-3- موجز:

في هذا الفصل تم عرض مقارنة لبعض نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسات عالمية تناولت موضوع فقر الدم عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي وقد كان هناك بعض نقاط الاختلاف والاتفاق فيما بينها.

الفصل الرابع: المناقشة Discussion

4-1- تمهيد:

في الدراسة الحالية تمت دراسة فقر الدم لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي (المثَبَّتَ بخزعة الأمعاء الدقيقة) ، والعوامل المرتبطة بفقر الدم وشدته.

4-2- مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج:

ضمت الدراسة 322 طفلاً شُخِصَ لهم داء زلاقي بمعايير القبول، وقد كان لدى 227 طفالً فقر دم و46 منهم كان لديهم فقر دم معند (حيث أنه قد تم علاجهم سابقاً بمركبات الحديد لكن دون استجابة)، وبالتالي تكون نسبة انتشار فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي 70.5%، وقد تراوحت نسبة انتشار فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي في دراسات المقارنة ما بين 18-89.9%.

11.2% من المرضى كان لديهم فقر دم خفيف و48.8% كان لديهم فقر دم متوسط الشدة (وهي النسبة الأكبر) و10.6% من المرضى كان لديهم فقر دم شديد.

بلغ متوسط عمر المرضى عند التشخيص 7.4 أعوام وكان 93.5% بعمر أكبر من عامين، وكان متوسط عمر المرضى المصابين بفقر الدم أكبر من متوسط عمر غير المصابين بفقر الدم (وهذا قد يعكس بدء أبكر للمرض وبالتالي مدة أطول من سوء الامتصاص وبالنتيجة عوز الحديد الذي يقود لفقر الدم) لكن لك يكن الفرق مهماً إحصائياً و قد وجدنا اختلافاً بين دراسات المقارنة [149,151, 153] حول علاقة فقر الدم مع العمر.

عامةً كانت نسبة الذكور في عينة البحث أكبر من نسبة الإناث لكنها متقاربة، بينما كانت نسبة الإناث أكبر من نسبة الذكور في دراسات المقارنة وقد يخفي ذلك اختلاف بنسبة إصابة الأطفال بالداء

الزلاقي بحسب الجنس بين البلدان ويدعم ذلك أنه في دراسة في جامعة تشرين [152] كانت نسبة الذكور مساوية لنسبة الإناث وبالتالي وجود عوامل خطر مختلفة أيضاً.

نسبة الذكور كانت أكبر من نسبة الإناث بين المرضى المصابين بفقر الدم بفارق مهم إحصائياً عن النسبة في مجموعة المرضى غير المصابين بفقر الدم وبالتالي يعتبر جنس الذكور عامل خطر لإصابة مرضى الداء الزلاقي الأطفال بفقر الدم وقد تشابهت مع نتائج دراسة Rajalahti [149] بينما تعارضت مع نتائج دراسة Tolon [151] وبالتالي لا يوجد إجماع حول علاقة فقر الدم مع الجنس لدى مرضى الداء الزلاقي الأطفال .

كانت نسبة المرضى الذين لديهم قصة عائلية للداء الزلاقي صغيرة في عينة البحث (7.8%) وقد تكون النسبة أكبر لو تم استقصاء مجموعة الخطر من أقارب المريض المصاب.

كان متوسط الطول والوزن متقارب بين المرضى المصابين بفقر الدم وغير المصابين، بينما كان متوسط مشعر كتلة الجسم وقيم Z score للوزن ومشعر كتلة الجسم أصغر بين المرضى المصابين بفقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، وكذلك كانت متوسطات كل من الوزن ومشعر كتلة الجسم وZ score للوزن والطول ومشعر كتلة الجسم أقل في مجموعة فقر الدم الشديد بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، وهذا ما أدى لارتفاع نسبة فشل النمو بفارقٍ مهمٍ إحصائياً بوجود فقر الدم والذي كان أكبر في حالات فقر الدم الشديد والمتوسط بفارقٍ مهمٍ إحصائياً وبالتالي هناك ارتباط وثيق بين فقر الدم والحالة التغذوية السيئة للطفل.

في الدراسة الحالية بلغت نسبة انتشار فشل النمو 28.3% وقد تراوحت في دراسات المقارنة ما بين 22.9–85% مما يشير لتباين كبير بين الدراسات، وأيضاً في دراسة Rajalahti [149] كانت نسبة فشل النمو أكبر بوجود فقر الدم لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.

بلغت نسبة وجود الإسهال المزمن 63.7% عند مرضى الداء الزلاقي، وقد تراوحت نسبته ما بين 28.1–74% في دراسات المقارنة، وقد كانت نسبته أكبر بوجود فقر الدم لكن لم يكن الفرق مهماً

إحصائياً، بينما في دراسة Rajalahti[149] كانت النسبة أصغر عند وجود فقر الدم، ومن ناحية أخرى كانت نسبة الإسهال المزمن أكبر بين مرضى فقر الدم الشديد بشكل واضح، ويمكن أنه على الرغم من أن الاسهال المزمن ليس عامل خطر للإصابة بفقر الدم لكنه عامل خطر لفقر الدم الشديد.

كانت نسبة الإمساك منخفضة بشكل عام حيث بلغت 6.5% وقد تراوحت في دراسات المقارنة ما بين 2.7–16.3% لذا يعتبر من الاعراض غير الشائعة لدى مرضى الداء الزلاقي، كما أن نسبته كانت أصغر عند مرضى فقر الدم لكن بدون أهمية إحصائية للفرق، وقد وجد Rajalahti[149] أن نسبة الامساك أكبر عند مرضى فقر الدم وكذلك لم يكن الفرق مهماً إحصائياً، كما أن نسبة الامساك انخفضت مع زيادة شدة فقر الدم لكن بدون أهمية إحصائية للفرق أيضاً.

بلغت نسبة انتشار الألم البطني المزمن بين مرضى الداء الزلاقي 35.1% وقد تراوحت في دراسات المقارنة ما بين 5–44.8%، وقد كانت نسبة الألم البطني أكبر بين المصابين بفقر الدم لكن بدون أهمية إحصائية للفرق، بينما كانت النسبة ترتفع مع زيادة شدة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً وبالتالي يعتبر الألم البطني عامل خطر لشدة فقر الدم لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي.

25.5% من مرضى الداء الزلاقي كان لديهم نقص شهية وكانت النسبة في دراستين من دراسات المقارنة 12.8–38%، كما ارتفعت نسبة نقص الشهية مع وجود وشدة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، ويمكن أن يرجع ذلك لتأثير نقص الشهية على التغذية وبالتالي تطور فقر الدم وشدته.

15.8% من المرضى كان لديهم إقياء مع تسجيل نسبة ما بين 2.2–22% في دراسات المقارنة، كذلك ارتفعت نسبة الإقياء مع وجود وشدة فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، ويمكن أن يرجع ذلك أيضاً لتأثير الإقياء على التغذية وبالتالي تطور فقر الدم بشكل أكبر، لكن ذلك يتعارض مع نتائج دراسة Rajalahti[149] الذي وجد أن نسبة الإقياء أقل لدى مرضى فقر الدم بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

بالنتيجة يمكن القول أن هناك اختلاف بين الدراسات حول انتشار كل من الأعراض وكذلك علاقتها مع فقر الدم لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي.

إن صورة فقر الدم بعوز الحديد كانت واضحة في نتائج التحاليل المخبرية من حيث انخفاض الخضاب ومتوسط حجم الكريات الحمراء وحديد المصل والفيريتين، لكن بدراسة تفاصيل نوع فقر الدم فقد كان لدى 45.7% من المرضى فقر دم بعوز الحديد (فقر دم صغير الكريات ناقص الصباغ) ولدى 24.8% فقر دم مختلط (فقر دم سوي أو كبير الحجم مع وجود نقص بمستويات حديد المصل والفيريتين وارتفاع بقيم الترانسفيرين) والذي ينجم عن ترافق عوز الحديد مع عوز عناصر أخرى تدخل في صناعة الكريات الحمراء كالفيتامين B12 وحمض الفوليك.

23.3% من المرضى كانت لديهم أضداد الترانس غلوتاميناز مرتفعة بمقدار أكبر من عشرة أضعاف، وكان 33% من مرضى فقر الدم لديهم ارتفاع لأكثر من 10 أضعاف، وكانت علاقة أضداد الترانس غلوتاميناز مع فقر الدم مهمة إحصائياً، لذا يمكن اعتبار هذا الارتفاع عامل خطر لحدوث فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي.

32% من المرضى كان لديهم النمط 3 في خزعة الأمعاء الدقيقة أي إصابة شديدة ، و38.5% لديهم النمط 2 أي إصابة متوسطة الشدة للأمعاء، وترافقَ وجود و زيادة شدة فقر الدم مع زيادة نسبة النمط 3 أي الإصابة الشديدة، وهذا يرجع لكون الإصابة الشديدة تؤدي لسوء امتصاص أشد وبالتالي عوز حديد أشد وبالتالي فقر دم أشد. وقد يعكس أيضاً تأخر التشخيص عند المريض.

أيضاً بدراسة علاقة النمط النسيجي مع أضداد الترانس غلوتاميناز ترافق ارتفاع أضداد الترانس غلوتاميناز مع زيادة شدة الإصابة بحسب تصنيف مارش لخزعة الامعاء الدقيقة وبفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

تمت متابعة 109 طفلاً مصاباً بالداء الزلاقي مع فقر دم مُعنِّد على العلاج بعد وضعهم على الحمية الخالية من الغلوتين مع العلاج بمركبات الحديد لفترة ستة أشهر، وقد كان هناك تحسن ملحوظ،

حيث ارتفع كل من الخضاب و MCV وحديد المصل والفيريتين مع انخفاض الترانسفيرين بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، وهذا مشابه لنتائج دراسات المقارنة[144,149,150] وفي دراسة مشابهة [154] بلغت نسبة تحسن قيم الخضاب عند الأطفال المصابين بفقر الدم مع الداء الزلاقي 100% بعد وضعهم على الحمية الخالية من الغلوتين، وهذا يؤكد على أهمية الالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين في الوقاية وعلاج فقر الدم عند الأطفال المصابين بفقر الدم.

4-3- موجز:

في هذا الفصل تم عرض مناقشة لنتائج الدراسة الحالية ومقارنتها مع الدراسات المشابهة، وقد وجدنا أن هناك علاقة مهمة إحصائياً بين فقر الدم عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي مع كل من جنس الذكور ونقص الوزن ومشعر كتلة الجسم وفشل النمو ونقص الشهية والإقياء وشدة ارتفاع أضداد الترانس غلوتاميناز، وقد يكون فقر الدم المعزول المُعنِّد على العلاج هو التظاهر الوحيد للداء الزلاقي عند الأطفال، وإن الحمية الخالية من الغلوتين ضرورية للوقاية وعلاج فقر الدم عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي.

الجزء الثالث: خاتمة Conclusion

1-1- تمهيد:

في هذا القسم سنسرد موجزاً لنتائج الدراسة والصعوبات التي واجهتنا والتوصيات بناءً على ضوء نتائج الدراسة.

1-2- الاستنتاجات:

إن تظاهرات الداء الزلاقي عند الأطفال متنوعة ولكن أكثرها تواتراً هو فقر الدم والإسهال المزمن والألم البطني وفشل النمو، وقد كان فقر الدم المعزول المُعنِّد على العلاج التظاهر الوحيد في 10.9% من مرضى الداء الزلاقي.

بلغت نسبة انتشار فقر الدم عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي 70.5%، وقد كان خفيف الشدة في 11.2%، ومتوسط الشدة في 48.8% من المرضى وشديد لدى 10.6% من المرضى.

الحمية الخالية من الغلوتين فعالة في علاج فقر الدم بعوز الحديد عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي.

1-3- صعوبات البحث:

- ❖ الدراسة حشدية راجعة في جزء كبير منها ممّا أثّر على توفر بعض الاستقصاءات في أضابير المرضى، و تم ذكر المتوفر منها.
- ❖ لم تتوفر بعض الاستقصاءات والتحاليل مثل (الفيرتين) لجميع المرضى (ممكن بسبب تكلفته العالية ؟!)

❖ لم تتوفر بيانات حول جرعة مركبات الحديد المستخدمة لعلاج فقر الدم بعوز الحديد لدى مرضى الداء الزلاقي واكتُفِيَ بذكر استخدامها.

1-4- التوصيات:

❖ يُوصَى بتقصي وجود فقر الدم عند جميع الأطفال المصابين بالداء الزلاقي عند التشخيص وبشكلٍ دوري.

❖ يُوصَى بتقصي الداء الزلاقي في كل حالة فقر دم بعوز الحديد وخاصة المُعنِّد على المعالجة التقليدية.

❖ يجب التأكيد على الالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين عند مرضى الداء الزلاقي ودورها الأساسي في الوقاية وعلاج فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي.

❖ التأكيد على ضبط الحمية ومراقبة الاستجابة لها بالتحسن السريري والمخبري (انخفاض الأضداد وتحسن قيم الخضاب وتحسن مشعرات النمو) ولاحقاً بالتحسن النسيجي وعودة المخاطية لطبيعتها.

❖ نظراً لأهمية الموضوع ممكن اقتراح إجراء دراسة لتقصي الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد

References المراجع

1. Sahin, Y. et al. (2021). **Celiac disease in children: A review of the literature.** World J Clin Pediatr 2021; 10: 53-71. http://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.53.

2. Husby, S. et al. (2012). **ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54:136-160. https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31821a23d0.

3. Fasano, A., Catassi, C. (2012). **Clinical practice. Celiac disease.** N Engl J Med 2012; 367: 2419-2426. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113994.

4. Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D.A., De Giorgio, R., Catassi, C. et al. (2019). **Celiac disease: a comprehensive current review.** BMC Med 2019; 17:142. https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z.

5. Hadithi, M., von Blomberg, B.M.,, Crusius, J.B., Bloemena, E., Kostense, P.J., Meijer, J.W. et al. (2007). **Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease.** Ann Intern Med 2007; 147:294-302. https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-5-200709040-00003.

6. Lionetti, E., Castellaneta, S., Francavilla, R., Pulvirenti, A., Catassi, C. (2017). **SIGENP Working Group of Weaning and CD Risk. Mode of Delivery and Risk of Celiac Disease: Risk of Celiac Disease and Age at Gluten Introduction Cohort Study.** J Pediatr 2017; 184: 81 86.e2. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.01.023.

7. Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K.E.A., Makharia, G.K., Mearin, M.L. et al. (2019). **Coeliac disease.** Nat Rev Dis Primers 2019; 5:3. http://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z.

8. Singh, P., Arora, A., Strand, T.A., Leffler, D.A., Catassi, C., Green, P.H., et al. (*2018). **Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis.** Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16:23-836.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037.

9. Fasano, A. (2003). **Celiac disease--how to handle a clinical chameleon.** N Engl J Med 2003; 348:2568-2570. https://doi.org/10.1056/NEJMe030050.

10. Liu, E., Dong, F., Barón, A.E., Taki, I., Norris, J.M., Frohnert, B.I. et al. (2017). **High Incidence of Celiac Disease in a Long-term Study of Adolescents With Susceptibility Genotypes.** Gastroenterology 2017; 152: 1329-1336.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.002.

11. McGowan, K.E., Castiglione, D.A., Butzner, J.D. (2009). **The changing face of childhood celiac disease in north america: impact of serological testing.** Pediatrics 2009; 124: 1572-1578. https://doi.org/10.1542/peds.2008-2373.

12. Hujoel, I.A., Van Dyke, C.T., Brantner, T., Larson, J., King, K.S., Sharma, A. et al. (2018). **Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community.** Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 1358-1366. https://doi.org/10.1111/apt.14625.

13. Sanders, D.S., Hurlstone, D.P., Stokes, R.O., Rashid, F., Milford-Ward, A., Hadjivassiliou, M. et al. (2002). **Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire.** Postgrad Med J 2002; 78: 31-33. https://doi.org/10.1136/pmj.78.915.31.

14. Lebwohl, B., Sanders, D.S., Green, P.H.R. (2018). **Coeliac disease.** Lancet 2018; 391: 70-81. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8.

15. Nenna, R., Tiberti, C., Petrarca, L., Lucantoni, F., Mennini, M., Luparia, R.P. et al. (2013). **The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56: 416-421. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31827b7f64.

16. Nellikkal, S.S., Hafed, Y., Larson, J.J., Murray, J.A., Absah. I. (2019). **High Prevalence of Celiac Disease Among Screened First-Degree Relatives.** Mayo Clin Proc 2019; 94: 1807-1813. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.027.

17. Singh, P., Arora, S., Lal, S., Strand, T.A., Makharia, G.K. (2015). **Risk of Celiac Disease in the First- and SecondDegree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Am J Gastroenterol 2015; 110: 1539-1548. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.296.

18. Rubio-Tapia, A., Van Dyke, C.T., Lahr, B.D., Zinsmeister, A.R., El-Youssef, M., Moore, S.B. et al. (2008). **Predictors of family risk for celiac disease: a populationbased study.** ClinGastroenterol Hepatol 2008; 6: 983-987. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.04.008.

19. Sahin, Y. (2019). **The Frequency of Celiac Disease in Siblings of Celiac Patients.**EC Paediatrics 2019; 2:154-157. https://doi.org/10.1159/000107979.

20. Greco, L., Romino, R., Coto, I., Di Cosmo, N., Percopo, S., Maglio, M. et al. (2002). **The first large populationbased twin study of coeliac disease.** Gut 2002; 50: 624-628. https://doi.org/10.1136/gut.50.5.624.

21. Kim, H.S., Patel, K.G., Orosz, E., Kothari, N., Demyen, M.F., Pyrsopoulos, N. et al. (2016). **Time Trends inthe Prevalence of Celiac Disease and Gluten-Free Diet in the US Population: Results From theNational Health and Nutrition Examination Surveys 2009-2014.** JAMA Intern Med 2016; 176: 1716-1717. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.5254.

22. Rubio-Tapia, A,, Hill, I.D., Kelly, C.P., Calderwood, A.H., Murray, J.A. (2013). **American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease.** Am J Gastroenterol 2013; 108: 656-76; quiz 677. https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79.

23. Gallegos, C., Merkel, R.. (2019). **Current Evidence in the Diagnosis and Treatment of Children With Celiac Disease.** Gastroenterol Nurs 2019; 42: 41-48. https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000365.

24. Van Kalleveen, M.W., de Meij, T., Plötz, F.B. (2018). **Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single-centre experience.** Eur J Pediatr 2018; 177: 593-602. https://doi.org/10.1007/s00431-018-3103-4.

25. Garampazzi, A., Rapa, A., Mura, S., Capelli, A., Valori, A., Boldorini, R. et al. (2007). **Clinical pattern of celiac disease is still changing.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 611-614. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31814c3d79.

26. Sahin, Y. (2020). **Clinical evaluation of children with celiac disease: a single-center experience.** Arch Clin Gastroenterol 2020; 6: 26-30. http://dx.doi.org/10.17352/2455-2283.000074.

27. Almallouhi, E., King, K.S., Patel, B., Wi, C., Juhn, Y.J., Murray, J.A. (2017). **Absah I. Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-based Study of Pediatric Celiac Disease in North America.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 432-437. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001532.

28. Krauthammer, A., Guz-Mark, A., Zevit, N., Marderfeld, L., Waisbourd-Zinman, O., Silbermintz, A. et al. (2020). **Two decades of pediatric celiac disease in a tertiary referral center: What has changed?** Dig Liver Dis 2020; 52: 457-461. https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.02.001.

29. Bottaro, G., Cataldo, F., Rotolo, N., Spina, M., Corazza, G.R. (1999). **The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases.** Am J Gastroenterol 1999; 94: 691-696. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00938.x.

30. van Rijn, J.C., Grote, F.K., Oostdijk, W., Wit, J.M. (2004). **Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms.** Arch Dis Child 2004; 89: 882-883. https://doi.org/10.1136/adc.2004.057851.

31. Jericho, H., Sansotta, N., Guandalini, S. (2017). **Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 75-79. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001420.

32. Jericho, H., Guandalini, S. (2018). **Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children.** Nutrients 2018; 10: 755. https://doi.org/10.3390/nu10060755.

33. Gokce, S., Arslantas, E. (2015). **Changing face and clinical features of celiac disease in children.** Pediatr Int 2015; 57: 107-112. https://doi.org/10.1111/ped.12448.

34. Singh, P., Sharma, P.K., Agnihotri, A., Jyotsna, V.P., Das, P., Gupta, S.D. et al. (2015). **Coeliac disease in patients with short stature: A tertiary care centre experience.** Natl Med J India 2015; 28: 176-180. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132724/.

35. Giovenale, D., Meazza, C., Cardinale, G.M., Sposito, M., Mastrangelo, C., Messini, B. et al. (2006). **The prevalence of growth hormone deficiency**

and celiac disease in short children. Clin Med Res 2006; 4: 180-183. https://doi.org/10.3121/cmr.4.3.180.

36. Leffler, D.A., Green, P.H., Fasano, A. (2015). **Extraintestinal manifestations of coeliac disease.** Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 561-571. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.131.

37. Philip, R., Patidar, P., Saran, S., Agarwal, P., Arya, T., Gupta, K. (2012). **Endocrine manifestations of celiac disease.** Indian J Endocrinol Metab 2012; 16: S506-S508. https://doi.org/10.4103/2230-8210.104149.

38. Traggiai, C., Stanhope, R. (2003). **Disorders of pubertal development.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17: 41-56. https://doi.org/10.1053/ybeog.2003.0360.

39. Baydoun, A., Maakaron, J.E., Halawi, H., Abou Rahal, J., Taher, A.T. (2012). **Hematological manifestations of celiac disease.** Scand J Gastroenterol 2012; 47: 1401-1411. https://doi.org/10.3109/00365521.2012.706828.

40. Äärelä, L., Nurminen, S, Kivelä, L., Huhtala, H., Mäki, M., Viitasalo, A. et al. (2016). **Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease.** Dig Liver Dis 2016; 48: 1023-1029. https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.022.

41. Kaukinen, K., Halme, L., Collin, P., Färkkilä, M., Mäki, M., Vehmanen, P. et al. (2002). **Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure.** Gastroenterology 2002; 122: 881-888. https://doi.org/10.1053/gast.2002.32416.

42. Anania, C., De Luca, E., De Castro, G., Chiesa, C., Pacifico, L. (2015). **Liver involvement in pediatric celiac disease.** World J Gastroenterol 2015; 21: 5813-5822. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.5813.

43. Lee, G.J., Boyle, B., Ediger, T., Hill, I. (2016). **Hypertransaminasemia in Newly Diagnosed Pediatric Patients With Celiac Disease.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 63: 340-343. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001153.

44. Pantaleoni, S., Luchino, M., Adriani, A., Pellicano, R., Stradella, D., Ribaldone, D.G. et al. (2014). **Bone mineral density at diagnosis of celiac**

disease and after 1 year of gluten-free diet. ScientificWorldJournal 2014; 2014: 173082. https://doi.org/10.1155/2014/173082.

45. Keaveny, A.P., Freaney, R., McKenna, M.J., Masterson, J., O'Donoghue, D.P. (1996). **Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease.** Am J Gastroenterol 1996; 91: 1226-1231. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8651176/.

46. Björck, S., Brundin, C., Karlsson, M., Agardh, D. (2017). **Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 526-532. http://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001568.

47. Garg, K., Agarwal, P., Gupta, R.K., Sitaraman, S. (2017). **Joint Involvement in Children with Celiac Disease.** Indian Pediatr 2017; 54: 946-948. https://doi.org/10.1007/s13312-017-1188-x.

48. Lionetti, E., Francavilla, R., Pavone, P., Pavone, L., Francavilla, T., Pulvirenti, A. et al. (2010). **The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence?** Dev Med Child Neurol 2010; 52: 700-707. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03647.x.

49. Ludvigsson, J.F., Zingone, F., Tomson, T., Ekbom, A., Ciacci, C. (2012). **Increased risk of epilepsy in biopsyverified celiac disease: a population-based cohort study.** Neurology 2012; 78: 1401-1407. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182544728.

50. Macho, V.M.P., de Barros Menéres Manso, M.C.A., E Silva, D.M.V., de Andrade, D.J.C. (2020). **The difference in symmetry of the enamel defects in celiac disease versus non-celiac pediatric population.** J Dent Sci 2020; 15: 345-350. https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.02.006.

51. Bucci, P., Carile, F., Sangianantoni, A., D'Angiò, F., Santarelli, A., Lo Muzio, L. (2006). **Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease.** Acta Paediatr 2006; 95: 203-207. https://doi.org/10.1080/08035250500355022.

52. Graziano, M., Rossi, M. (2018). **An update on the cutaneous manifestations of coeliac disease and noncoeliac gluten sensitivity.** Int Rev Immunol 2018; 37: 291-300. https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1533008.

53. Reunala, T., Salmi, T.T., Hervonen, K., Kaukinen, K., Collin, P. (2018). **Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease.** Nutrients 2018; 10. https://doi.org/10.3390/nu10050602.

54. Assa, A., Frenkel-Nir, Y., Tzur, D.(2017). **Large population study shows that adolescents with celiac disease have an increased risk of multiple autoimmune and nonautoimmune comorbidities.** Acta Paediatr 2017; 106: 967-972. https://doi.org/10.1111/apa.13808.

55. Akirov, A., Pinhas-Hamiel, O. (2015). **Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease.** World J Diabetes 2015; 6: 707-714. https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i5.707.

56. Hermann, R., Turpeinen, H., Laine, A.P., Veijola, R., Knip, M., Simell, O. et al. **HLA DR-DQ-encoded genetic determinants of childhood-onset type 1 diabetes in Finland: an analysis of 622 nuclear families.** Tissue Antigens 2003; 62: 162-169. https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2003.00071.x.

57. Elfström, P., Sundström, J., Ludvigsson, J.F. (2014).**Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes.** Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 1123-1132. https://doi.org/10.1111/apt.12973.

58. Sahin, Y., Cakir, M.D., Isakoca, M. et al. (2020).**Prevalence of Celiac Disease in Children with Type 1 Diabetes Mellitus in the South of Turkey.** Iran J Ped 2020; 30: e97306. https://doi.org/10.5812/ijp.97306.

59. Weiss, B., Pinhas-Hamiel, O. (2017).**Celiac Disease and Diabetes: When to Test and Treat.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 175-179. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001388.

60. Pham-Short, A., Donaghue, K.C., Ambler, G. et al. (2012).**Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration.** Diabet Med 2012; 29: e286-e289. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03720.x.

61. Midhagen, G., Järnerot, G., Kraaz, W. (1988). **Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. A study of prevalence and associated diseases.** Scand J Gastroenterol 1988; 23: 1000-1004. https://doi.org/10.3109/00365528809090160.

62. Collin, P., Salmi, J., Hällström, O. et al. (1994).**Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease.** Eur J Endocrinol 1994; 130: 137-140. https://doi.org/10.1530/eje.0.1300137.

63. Korponay-Szabó, I.R., Dahlbomm I., Laurila, K. et al. (2003).**Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency.** Gut 2003; 52: 1567-1571. https://doi.org/10.1136/gut.52.11.1567.

64. Carlsson, A., Axelsson, I., Borulf, S. et al. (1998). **Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome.** Pediatrics 1998; 101: 272-275. https://doi.org/10.1542/peds.101.2.272.

65. Hill, I.D., Dirks, M.H., Liptak, G.S., Colletti, R.B., Fasano, A., Guandalini, S. et al. (2005). **North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 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: 1-19. https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001.

66. Liu, E., Wolter-Warmerdam, K., Marmolejo, J. et al. (2020).**Routine Screening for Celiac Disease in Children With Down Syndrome Improves Case Finding.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 71: 252-256. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002742a.

67. Bonamico, M., Pasquino, A.M., Mariani, P. et al. (2002).**Italian Society Of Pediatric Gastroenterology Hepatology (SIGEP); Italian Study Group for Turner Syndrom (ISGTS). Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome.** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5495-5498. https://doi.org/10.1210/jc.2002-020855.

68. Ludvigsson, J.F., Leffler, D.A., Bai, J.C. et al. (2013). **The Oslo definitions for coeliac disease and related terms.** Gut 2013; 62: 43-52. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346.

69. Biagi, F., Bianchi, P.I., Vattiato, C. et al. (2012).**Influence of HLA-DQ2 and DQ8 on severity in celiac Disease.** J Clin Gastroenterol 2012; 46: 46-50. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318221077e.

70. Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. et al. (2020). **European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 70: 141-156. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497.

71. Trovato, C.M., Montuori, M., Valitutti, F. et al. (2019).**The Challenge of Treatment in Potential Celiac Disease.** Gastroenterol Res Pract 2019; 2019: 8974751. https://doi.org/10.1155/2019/8974751.

72. Volta, U., Caio, G., Boschetti, E. et al. (2016).**Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity.** Dig Liver Dis 2016; 48: 1018-1022. https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.024.

73. Mooney, P.D., Evans, K.E., Singh, S. et al. (2012).**Treatment failure in coeliac disease: a practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac disease.** J Gastrointestin Liver Dis 2012; 21: 197-203. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22720310/.

74. Werkstetter, K.J., Korponay-Szabó, I.R., Popp, A. et al. (2017).**Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice.** Gastroenterology 2017; 153: 924-935. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.002.

75. Oberhuber, G., Granditsch, G., Vogelsang, H. (1999).**The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists.** Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1185-1194. https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019.

76. Rashid, M., MacDonald, A. (2009).**Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice.** BMC Gastroenterol 2009; 9: 78. https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-78.

77. Hill, I.D., Fasano, A., Guandalini, S. et al. (2016).**NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 63: 156-165. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001216.

78. Bascuñán, K.A., Roncoroni, L., Branchi, F. et al. (2018).**The 5 Ws of a gluten challenge for gluten-related disorders.** Nutr Rev 2018; 76: 79-87. https://doi.org/10.1093/nutrit/nux068.

79. Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. et al. (2020). **European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 70: 141-156. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497.

80. Catassi, C., Verdu, E.F., Bai, J.C. et al. (2022). **Coeliac disease.** The Lancet 2022;399:2413–26. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2.

81. Volta, U., Caio, G., De Giorgio, R. (2016).**Mistakes in coeliac disease diagnosis and how to avoid them.** UEG Education 2016; 16: 1-3. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/ueg-elearning/ueg-mistakes-series/Mistakes.in.series%E2%80%930116.Coeliac.Disease.pdf.

82. Singh, P., Arora, A., Strand, T.A. et al. (2019).**Diagnostic Accuracy of Point of Care Tests for Diagnosing Celiac Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis.** J Clin Gastroenterol 2019; 53: 535-542. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001081.

83. Bishop, J., Ravikumara, M. (2020).**Coeliac disease in childhood: An overview.** J Paediatr Child Health 2020; 56: 1685-1693. https://doi.org/10.1111/jpc.14674.

84. Newton, K.P., Singer, S.A. (2012).**Celiac disease in children and adolescents: special considerations.** Semin Immunopathol 2012; 34: 479-496. https://doi.org/10.1007/s00281-012-0313-0.

85. Akobeng, A.K., Thomas, A.G. (2008).**Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease.** Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 1044-1052. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x.

86. Ventura, A., Magazzù, G., Greco, L. (1999).**Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease.** Gastroenterology 1999; 117: 297-303. https://doi.org/10.1053/gast.1999.0029900297.

87. Andrén Aronsson, C., Lee, H.S. et al.**TEDDY Study Group. Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at**

Increased Risk. JAMA 2019; 322: 514-523. https://doi.org/10.1001/jama.2019.10329.

88. Ludvigsson, J.F. (2012).**Mortality and malignancy in celiac disease.** Gastrointest Endosc Clin N Am 2012; 22: 705-722. https://doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.005.

89. Valitutti, F., Trovato, C.M., Montuori, M. et al. (2017).**Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight.** Adv Nutr 2017; 8: 356-361. https://doi.org/10.3945/an.116.013292.

90. Barnea, L., Mozer-Glassberg, Y., Hojsak, I. et al. (2014). **Pediatric celiac disease patients who are lost to follow-up have a poorly controlled disease.** Digestion 2014; 90: 248-253. https://doi.org/10.1159/000368395.

91. Wessels, M.M., van Veen, II., Vriezinga, S.L. et al. (2016).**Complementary Serologic Investigations in Children with Celiac Disease Is Unnecessary during Follow-Up.** J Pediatr 2016; 169: 55-60. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.078.

92. Husby, S., Baim J.C. (2019).**Follow-up of Celiac Disease.** Gastroenterol Clin North Am 2019; 48: 127-136. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.009.

93. Husby, S., Murray, J.A., Katzka, D.A. (2019).**AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review.** Gastroenterology 2019; 156: 885-889. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.010.

94. Dipper, C.R., Maitra, S., Thomas, R. et al. (2009). **Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease.** Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 236-244. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04039.x.

95. Isaac, D.M., Rajani, S., Yaskina, M. et al. (2017).**Antitissue Transglutaminase Normalization Postdiagnosis in Children With Celiac Disease.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 195-199. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001480.

96. Moreno, M.L., Cebolla, Á., Muñoz-Suano, A. et al. (2017).**Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing.** Gut 2017; 66: 250-257. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310148.

97. Aziz, I., Evans, K.E., Papageorgiou, V. et al. (2011). **Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet?** J Gastrointestin Liver Dis 2011; 20: 27-31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21451794/.

98. Leffler, D.A., Kelly, C.P., Green, P.H. et al. (2015).**Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial.** Gastroenterology 2015; 148: 1311-9.e6. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.008.

99. Lähdeaho, M.L., Kaukinen K., Laurila, K. et al. (2014).**Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease.** Gastroenterology 2014; 146: 1649-1658. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.031.

100. Murray, J.A., Kelly, C.P., Green, P.H.R, (2017).**Marcantonio A, Wu TT, Mäki M, Adelman DC; CeliAction Study Group of Investigators. No Difference Between Latiglutenase and Placebo in Reducing Villous Atrophy or Improving Symptoms in Patients With Symptomatic Celiac Disease.** Gastroenterology 2017; 152: 787-798.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.004.

101. Anderson, R.P., Jabri, B. (2013).**Vaccine against autoimmune disease: antigen-specific immunotherapy.** Curr Opin Immunol 2013; 25: 410-417. https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.02.004.

102. Rubio-Tapia, A., Ludvigsson, J.F., Choung, R.S. et al. (2016).**Increased mortality among men aged 50 years old or above with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: NHANES III.** BMC Gastroenterol 2016; 16: 136. https://doi.org/10.1186/s12876-016-0547-8.

103. Biagi, F., Gobbi, P., Marchese, A. et al. (2014).**Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study.** Dig Liver Dis 2014; 46: 227-230. https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.10.010.

104. Al-Toma A., Goerres, M.S., Meijer, J.W. et al. (2006).**Human leukocyte antigenDQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated Tcell lymphoma.** Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 315-319. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.011.

105. Montoro-Huguet, M.A., Santolaria-Piedrafita, S., Cañamares-Orbis, P., García-Erce, J.A. (2021). **Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management.** Nutrients 2021;13:3437.https://doi.org/10.3390/nu13103437 .

106. Stefanelli, G., Viscido, A., Longo, S., Magistroni, M., Latella, G. (2020). **Persistent Iron Deficiency Anemia in Patients with Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet.** Nutrients 2020, 12. 2176. https://doi.org/10.3390%2Fnu12082176.

107. Gargallo-Puyuelo, C.J., Alfambra, E., García-Erce, J.A., Gomollon, F. (2018).**Iron Treatment May Be Difficult in Inflammatory Diseases: Inflammatory Bowel Disease as a Paradigm.** Nutrients 2018, 10, 1959. https://doi.org/10.3390%2Fnu10121959.

108. Muñoz, M., García-Erce, J.A., Remacha, Á.F. (2011). **Disorders of iron metabolism. Part II: Iron deficiency and iron overload.** J. Clin. Pathol. 2011, 64, 287-296. https://doi.org/10.1136/jcp.2010.086991.

109. Muñoz, M., García-Erce, J.A., Remacha, A.F. (2011). **Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homoeostasis.** J. Clin. Pathol. 2011, 64, 281-286. https://doi.org/10.1136/jcp.2010.079046.

110. Perez, E.M., Hendricks, M.K., Beard, J.L., Murray-Kolb, L.E., Berg, A., Tomlinson, M. al. (2005).**Mother infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia.** J. Nutr. 2005, 135, 850-855. https://doi.org/10.1093/jn/135.4.850.

111. Trovato, C.M., Montuori, M., Valitutti, F., Leter, B., Cucchiara, S., Oliva, S. (2019). **The Challenge of Treatment in Potential Celiac Disease. Gastroenterol.** Res. Pract. 2019, 2019, 8974751.https://doi.org/10.1155%2F2019%2F8974751.

112. Narang, M., Natarajan, R., Shah, D., Puri, A.S., Manchanda, V., Kotru, M. (2018).**Celiac disease in children with moderate-to-severe iron-**

deficiency anemia. Indian Pediatr. 2018, 15, 31-34. https://doi.org/10.1007/s13312-018-1223-6.

113. Shahriari, M., Honar, N., Yousefi, A., Javaherizadeh, H. (2018). **Association of potential celiac disease and refractory iron deficiency anemia in children and adolescents.** Arq. Gastroenterol. 2018, 55, 78-81. https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-15.

114. Volta, U., Caio, G., Giancola, F., Rhoden, K.J., Ruggeri, E., Boschetti, E. et al. (2016).**Features and progression of potential celiac disease in adults.** Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016, 14, 686-693.

115. Corazza, G.R., Valentini, R.A., Andreani, M.L., D'Anchino, M., Leva, M.T., Ginaldi, L. et al. (1995). **Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia.** Scand. J. Gastroenterol. 1995, 30, 153-156. https://doi.org/10.3109/00365529509093254.

116. Saukkonen, J., Kaukinen, K., Koivisto, A.M., Mäki, M., Laurila, K., Sievänen, H. et al. (2017).**Clinical characteristics and the dietary response in celiac disease patients presenting with or without anemia.** J. Clin. Gastroenterol. 2017, 51, 412-416.https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000556.

117. Annibale, B., Severi, C., Chistolini, A., Antonelli, G., Lahner, E., Marcheggiano, A. et al. (2001). **Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients.** Am. J. Gastroenterol. 2001, 96, 132–137.https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03463.x.

118. Sansotta, N., Amirikian, K., Guandalini, S., Jericho, H. (2018).**Celiac Disease Symptom Resolution: Efectiveness of the Gluten-free Diet.** J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018, 66, 48–52.https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001634.

119. Martín-Masot, R., Nestares, M.T., Diaz-Castro, J., López-Aliaga, I., Alférez, M.J.M., Moreno-Fernandez, J. et al. (2019). **Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review.** Nutrients 2019, 11:2557. https://doi.org/10.3390/nu11112557.

120. Harper, J., Holleran, S., Ramakrishnan, R., Bhagat, G., Peter, H.R. Green, P.H. (2007).**Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology.** Am. J. Hematol. 2007, 82, 996-1000.https://doi.org/10.1002/ajh.20996.

121. Tsay, F.W., Hsu, P.I. H. (2018). **H. pylori infection and extra-gastroduodenal diseases.** J. Biomed. Sci. 2018, 25, 65.https://doi.org/10.1186%2Fs12929-018-0469-6.

122. Hudak, L., Jaraisy, A., Haj, S., Muhsen, K. (2017). **An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia.** Helicobacter 2017, 22, e12330.https://doi.org/10.1111/hel.12330.

123. Annibale, B., Capurso, G., Delle Fave, G. (2003). **The stomach and iron deficiency anaemia: A forgotten link.** Dig. Liver Dis. 2003, 35, 288–295.https://doi.org/10.1016/s1590-8658(03)00067-7.

124. Simondi, D., Ribaldone, D.G., Bonagura, G.A., Foi, S., Sapone, N., Garavagno, M. et al. (2015).**Helicobacter pylori in celiac disease and in duodenal intraepithelial lymphocytosis: Active protagonist or innocent bystander?** Clin. Res. Hepatol Gastroenterol. 2015, 39, 740–745.https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.03.005.

125. Fernández-Bañares, F., Beltrán, B., Salas, A., Comino, I., Ballester-Clau, R., Ferrer, C. et al. (2021).**CADER study group. Persistent villous atrophy in de novo adult patients with celiac disease and strict control of gluten-free diet adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study).** Am. J. Gastroenterol. 2021, 116,1036-1043.https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001139.

126. Capannolo, A., Viscido, A., Barkad, M.A., Valerii, G., Ciccone, F., Melideo, D. et al. (2015).**Non-Celiac Gluten Sensitivity among Patients Perceiving Gluten-Related Symptoms.** Digestion 2015, 92, 8-13.https://doi.org/10.1159/000430090.

127. Pinto-Sanchez, M.I., Seiler, C.L., Santesso, N., Alaedini, A., Semrad, C., Lee, A.R. et al. (2020). **Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Gastroenterology 2020, 159, 884-903. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.016.

128. Hujoel, I.A., Murray, J.A. (2020). **Refractory Celiac Disease.** Curr. Gastroenterol. Rep. 2020, 22, 18. https://doi.org/10.1007/s11894-020-0756-8.

129. Talarico, V., Giancotti, L., Mazza, G.A., Miniero, R., Bertini, M. (2021).**Iron deficiency anemia in celiac disease.** Nutrients 2021, 13, 1695.https://doi.org/10.3390/nu13051695.

130. Rostami-Nejad, M., Aldulaimi, D., Livett, H., Rostami, K.H. (2015). **H. pylori associated with iron deficiency anemia even in celiac disease patients, strongly evidence based but weakly reflected in practice.** Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench. 2015, 8, 178-182.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553157/.

131. Carman, N., Muir, R., Lewindon, P. (2019). **Ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency in pediatric inflammatory bowel disease.** Transl. Pediatr. 2019, 8, 28-34. https://doi.org/10.21037/tp.2019.01.01.

132. Plummer, E.S., Crary, S.E., McCavit, T.L., Buchanan, G.R. (2013). **Intravenous low molecular weight iron dextran in children with iron deficiency anemia unresponsive to oral iron.** Pediatr. Blood Cancer 2013, 60, 1747-1752.https://doi.org/10.1002/pbc.24676.

133. Mattiello, V., Schmugge, M., Hengartner, H., von der Weid, N., Renella, R. (2020). **SPOG Pediatric Hematology Working Group. Diag-nosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: Consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group.** Eur. J. Pediatr. 2020, 179, 527-545. https://doi.org/10.1007/s00431-020-03597-5.

134. Hill, I.D., Dirks, M.H., Liptak, G.S. et al. (2005). **Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 40(1), 1-19. https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001.

135. Tesei, N., Sugai, E., Vázquez, H. et al. (2003). **Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies.** Alimentary pharmacology & therapeutics, 17(11), 1415-1423. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01595.x.

136. Telega, G., Bennet, T.R., Werlin, S. (2008). **Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease.** Archives of pediatrics &adolescent medicine, 162(2), 164-168. https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.38.

137. Tully M.A. (2008). **Pediatric celiac disease.** Gastroenterology nursing: the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates, 31(2), 132-142. https://doi.org/10.1097/01.SGA.0000316532.69484.44.

138. Rashid, M., Cranney, A., Zarkadas, M. et al. (2005). **Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children.** Pediatrics, 116(6), e754-e759. https://doi.org/10.1542/peds.2005-0904.

139. Hill, I.D., Li B.U., Hoppin, A.G. (2022). **Diagnosis of celiac disease in children.** UpToDate: Topic 100553 Version 24.0: review current through: Jun 2022. last updated: Feb 11, 2021. https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-children.

140. The WHO Child Growth Standards. https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards.

141. Debenoist, B., Mclean, E., Egli, I. et al. (2008). **Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia.** World Health Organization, Geneva, 2008.https://apps.who.int/iris/handle/10665/43894.

142. Nathan, D.G., Orkin, S.H. (2009).**Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood**, 7th edition, Philadelphia, 2009.https://www.elsevier.com/books/nathan-and-oskis-hematology-and-oncology-of-infancy-and-childhood-2-volume-set/orkin/978-1-4557-5414-4.

143. Kliegman, R.M., Geme, J.W., Blum, N.J. (2019). **Nelson Textbook of Pediatrics.** 21th Edition. ISBN: 978-0-323-529950-1. https://www.elsevier.com/books/nelson-textbook-of-pediatrics-2-volume-set/kliegman/978-0-323-52950-1.

144. Carroccio, A., Iannitto, E., Cavataio, F. et al. (1998). **Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view.** Digestive diseases and sciences, 43(3), 673-678. https://doi.org/10.1023/a:1018896015530.

145. Kochhar, R., Jain, K., Thapa, B.R. (2012). **Clinical presentation of celiac disease among pediatric compared to adolescent and adult patients.** Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology, 31(3), 116-120. https://doi.org/10.1007/s12664-012-0198-9.

146. Bottaro, G., Cataldo, F., Rotolo, N. et al. (1999). **The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases.** The American journal of gastroenterology, 94(3), 691-696. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00938.x.

147. Kuloğlu, Z., Kirsaçlioğlu, C.T., Kansu, A. et al. (2009). **Celiac disease: presentation of 109 children.** Yonsei medical journal 2009, 50(5), 617-623. https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.5.617.

148. Repo, M., Lindfors, K., Mäki, M. et al. (2017). **Anemia and Iron Deficiency in Children With Potential Celiac Disease.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 64(1), 56-62. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001234.

149. Rajalahti, T., Repo, M., Kivelä, L. et al. (2017). **Anemia in Pediatric Celiac Disease: Association With Clinical and Histological Features and Response to Gluten-free Diet.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 64(1), e1-e6. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001221.

150. Kapur, G., Patwari, A.K., Narayan, S. et al. (2003). **Iron supplementation in children with celiac disease.** Indian journal of pediatrics, 70(12), 955-958. https://doi.org/10.1007/BF02723818.

151. Tolone, C., Bellini, G., Punzo, F. et al. (2017). **The DMT1 IVS4+44C>A polymorphism and the risk of iron deficiency anemia in children with celiac disease.** PloS one, 12(10), e0185822. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185822.

152. Harfoush, A., Aslan. S., Zabalaw, Y. (2014). **Celiac Disease as a Risk Factor of Anemia in Children**. Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series 2014;36(3). http://journal.tishreen.edu.sy/index.php/hlthscnc/article/download/903/865/3492.

153. Seidita, A., Mansueto, P., Compagnoni, S., Castellucci, D., Soresi, M., Chiarello, G. et al. (2022). **Anemia in Celiac Disease: Prevalence, Associated Clinical and Laboratory Features, and Persistence after Gluten-Free Diet.** Journal of personalized medicine, 12(10), 1582. https://doi.org/10.3390/jpm12101582.

154. Sansotta, N., Amirikian, K., Guandalini, S. et al. (2018). **Celiac Disease Symptom Resolution: Effectiveness of the Gluten-free Diet.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 66(1), 48-52. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001634.

ملاحق البحث Appendices

1- جدول تصنيف Z-score لقياس الوزن إلى الطول للأطفال بعمر 1-24 شهراً

بحسب منظمة الصحة العالمية:

الجدول الملحق (3-1): تصنيف WHO لقيمZ-score للوزن بالنسبة للطول للأطفال بعمر 1-24 شهراً								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Length	Gender
3.3	3	2.7	2.4	2.2	2	1.9	45	Boy
3.5	3.1	2.9	2.6	2.4	2.2	2	46	Boy
3.7	3.3	3	2.8	2.5	2.3	2.1	47	Boy
3.9	3.6	3.2	2.9	2.7	2.5	2.3	48	Boy
4.2	3.8	3.4	3.1	2.9	2.6	2.4	49	Boy
4.4	4	3.6	3.3	3	2.8	2.6	50	Boy
4.7	4.2	3.9	3.5	3.2	3	2.7	51	Boy
5	4.5	4.1	3.8	3.5	3.2	2.9	52	Boy
5.3	4.8	4.4	4	3.7	3.4	3.1	53	Boy
5.6	5.1	4.7	4.3	3.9	3.6	3.3	54	Boy
6	5.4	5	4.5	4.2	3.8	3.6	55	Boy
6.3	5.8	5.3	4.8	4.4	4.1	3.8	56	Boy
6.7	6.1	5.6	5.1	4.7	4.3	4	57	Boy
7.1	6.4	5.9	5.4	5	4.6	4.3	58	Boy
7.4	6.8	6.2	5.7	5.3	4.8	4.5	59	Boy
7.8	7.1	6.5	6	5.5	5.1	4.7	60	Boy
8.1	7.4	6.8	6.3	5.8	5.3	4.9	61	Boy
8.5	7.7	7.1	6.5	6	5.6	5.1	62	Boy
8.8	8	7.4	6.8	6.2	5.8	5.3	63	Boy
9.1	8.3	7.6	7	6.5	6	5.5	64	Boy
9.4	8.6	7.9	7.3	6.7	6.2	5.7	65	Boy
9.7	8.9	8.2	7.5	6.9	6.4	5.9	66	Boy
10	9.2	8.4	7.7	7.1	6.6	6.1	67	Boy
10.3	9.4	8.7	8	7.3	6.8	6.3	68	Boy
10.6	9.7	8.9	8.2	7.6	7	6.5	69	Boy
10.9	10	9.2	8.4	7.8	7.2	6.6	70	Boy
11.2	10.2	9.4	8.6	8	7.4	6.8	71	Boy
11.5	10.5	9.6	8.9	8.2	7.6	7	72	Boy
11.8	10.8	9.9	9.1	8.4	7.7	7.2	73	Boy
12.1	11	10.1	9.3	8.6	7.9	7.3	74	Boy
12.3	11.3	10.3	9.5	8.8	8.1	7.5	75	Boy
12.6	11.5	10.6	9.7	8.9	8.3	7.6	76	Boy

الجدول الملحق (3–1): تصنيف WHO لقيمZ-score للوزن بالنسبة للطول للأطفال بعمر 1–24 شهراً								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Length	Gender
12.8	11.7	10.8	9.9	9.1	8.4	7.8	77	Boy
13.1	12	11	10.1	9.3	8.6	7.9	78	Boy
13.3	12.2	11.2	10.3	9.5	8.7	8.1	79	Boy
13.6	12.4	11.4	10.4	9.6	8.9	8.2	80	Boy
13.8	12.6	11.6	10.6	9.8	9.1	8.4	81	Boy
14	12.8	11.8	10.8	10	9.2	8.5	82	Boy
14.3	13.1	12	11	10.2	9.4	8.7	83	Boy
14.6	13.3	12.2	11.3	10.4	9.6	8.9	84	Boy
14.9	13.6	12.5	11.5	10.6	9.8	9.1	85	Boy
15.2	13.9	12.8	11.7	10.8	10	9.3	86	Boy
15.5	14.2	13	12	11.1	10.2	9.5	87	Boy
15.8	14.5	13.3	12.2	11.3	10.5	9.7	88	Boy
16.1	14.7	13.5	12.5	11.5	10.7	9.9	89	Boy
16.4	15	13.8	12.7	11.8	10.9	10.1	90	Boy
16.7	15.3	14.1	13	12	11.1	10.3	91	Boy
17	15.6	14.3	13.2	12.2	11.3	10.5	92	Boy
17.3	15.8	14.6	13.4	12.4	11.5	10.7	93	Boy
17.6	16.1	14.8	13.7	12.6	11.7	10.8	94	Boy
17.9	16.4	15.1	13.9	12.8	11.9	11	95	Boy
18.2	16.7	15.3	14.1	13.1	12.1	11.2	96	Boy
18.5	17	15.6	14.4	13.3	12.3	11.4	97	Boy
18.9	17.3	15.9	14.6	13.5	12.5	11.6	98	Boy
19.2	17.6	16.2	14.9	13.7	12.7	11.8	99	Boy
19.6	18	16.5	15.2	14	12.9	12	100	Boy
20	18.3	16.8	15.4	14.2	13.2	12.2	101	Boy
20.4	18.7	17.1	15.7	14.5	13.4	12.4	102	Boy
20.8	19	17.4	16	14.8	13.6	12.6	103	Boy
21.2	19.4	17.8	16.3	15	13.9	12.8	104	Boy
21.7	19.8	18.1	16.6	15.3	14.1	13	105	Boy
22.1	20.2	18.5	16.9	15.6	14.4	13.3	106	Boy
22.6	20.6	18.8	17.3	15.9	14.6	13.5	107	Boy
23.1	21	19.2	17.6	16.2	14.9	13.7	108	Boy
23.6	21.4	19.6	17.9	16.5	15.1	14	109	Boy
24.1	21.9	20	18.3	16.8	15.4	14.2	110	Boy
3.3	3	2.7	2.5	2.3	2.1	1.9	45	Girl
3.5	3.2	2.9	2.6	2.4	2.2	2	46	Girl
3.7	3.4	3.1	2.8	2.6	2.4	2.2	47	Girl
4	3.6	3.3	3	2.7	2.5	2.3	48	Girl
4.2	3.8	3.5	3.2	2.9	2.6	2.4	49	Girl
4.5	4	3.7	3.4	3.1	2.8	2.6	50	Girl

الجدول الملحق (3–1): تصنيف WHO لقيمZ-score للوزن بالنسبة للطول للأطفال بعمر 1–24 شهراً								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Length	Gender
4.8	4.3	3.9	3.6	3.3	3	2.8	51	Girl
5.1	4.6	4.2	3.8	3.5	3.2	2.9	52	Girl
5.4	4.9	4.4	4	3.7	3.4	3.1	53	Girl
5.7	5.2	4.7	4.3	3.9	3.6	3.3	54	Girl
6.1	5.5	5	4.5	4.2	3.8	3.5	55	Girl
6.4	5.8	5.3	4.8	4.4	4	3.7	56	Girl
6.8	6.1	5.6	5.1	4.6	4.3	3.9	57	Girl
7.1	6.5	5.9	5.4	4.9	4.5	4.1	58	Girl
7.5	6.8	6.2	5.6	5.1	4.7	4.3	59	Girl
7.8	7.1	6.4	5.9	5.4	4.9	4.5	60	Girl
8.2	7.4	6.7	6.1	5.6	5.1	4.7	61	Girl
8.5	7.7	7	6.4	5.8	5.3	4.9	62	Girl
8.8	8	7.3	6.6	6	5.5	5.1	63	Girl
9.1	8.3	7.5	6.9	6.3	5.7	5.3	64	Girl
9.5	8.6	7.8	7.1	6.5	5.9	5.5	65	Girl
9.8	8.8	8	7.3	6.7	6.1	5.6	66	Girl
10	9.1	8.3	7.5	6.9	6.3	5.8	67	Girl
10.3	9.4	8.5	7.7	7.1	6.5	6	68	Girl
10.6	9.6	8.7	8	7.3	6.7	6.1	69	Girl
10.9	9.9	9	8.2	7.5	6.9	6.3	70	Girl
11.1	10.1	9.2	8.4	7.7	7	6.5	71	Girl
11.4	10.3	9.4	8.6	7.8	7.2	6.6	72	Girl
11.7	10.6	9.6	8.8	8	7.4	6.8	73	Girl
11.9	10.8	9.8	9	8.2	7.5	6.9	74	Girl
12.2	11	10	9.1	8.4	7.7	7.1	75	Girl
12.4	11.2	10.2	9.3	8.5	7.8	7.2	76	Girl
12.6	11.5	10.4	9.5	8.7	8	7.4	77	Girl
12.9	11.7	10.6	9.7	8.9	8.2	7.5	78	Girl
13.1	11.9	10.8	9.9	9.1	8.3	7.7	79	Girl
13.4	12.1	11	10.1	9.2	8.5	7.8	80	Girl
13.7	12.4	11.3	10.3	9.4	8.7	8	81	Girl
13.9	12.6	11.5	10.5	9.6	8.8	8.1	82	Girl
14.2	12.9	11.8	10.7	9.8	9	8.3	83	Girl
14.5	13.2	12	11	10.1	9.2	8.5	84	Girl
14.9	13.5	12.3	11.2	10.3	9.4	8.7	85	Girl
15.2	13.8	12.6	11.5	10.5	9.7	8.9	86	Girl
15.5	14.1	12.8	11.7	10.7	9.9	9.1	87	Girl
15.9	14.4	13.1	12	11	10.1	9.3	88	Girl
16.2	14.7	13.4	12.2	11.2	10.3	9.5	89	Girl
16.5	15	13.7	12.5	11.4	10.5	9.7	90	Girl

الجدول الملحق (3–1): تصنيف WHO لقيمZ-score للوزن بالنسبة للطول للأطفال بعمر 1–24 شهراً								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Length	Gender
16.9	15.3	13.9	12.7	11.7	10.7	9.9	91	Girl
17.2	15.6	14.2	13	11.9	10.9	10.1	92	Girl
17.5	15.9	14.5	13.2	12.1	11.1	10.2	93	Girl
17.9	16.2	14.7	13.5	12.3	11.3	10.4	94	Girl
18.2	16.5	15	13.7	12.6	11.5	10.6	95	Girl
18.6	16.8	15.3	14	12.8	11.7	10.8	96	Girl
18.9	17.1	15.6	14.2	13	12	11	97	Girl
19.3	17.5	15.9	14.5	13.3	12.2	11.2	98	Girl
19.6	17.8	16.2	14.8	13.5	12.4	11.4	99	Girl
20	18.1	16.5	15	13.7	12.6	11.6	100	Girl
20.4	18.5	16.8	15.3	14	12.8	11.8	101	Girl
20.8	18.9	17.1	15.6	14.3	13.1	12	102	Girl
21.3	19.2	17.5	15.9	14.5	13.3	12.3	103	Girl
21.7	19.6	17.8	16.2	14.8	13.6	12.5	104	Girl
22.2	20	18.2	16.5	15.1	13.8	12.7	105	Girl
22.6	20.5	18.5	16.9	15.4	14.1	13	106	Girl
23.1	20.9	18.9	17.2	15.7	14.4	13.2	107	Girl
23.6	21.3	19.3	17.6	16	14.7	13.5	108	Girl
24.2	21.8	19.7	18	16.4	15	13.7	109	Girl
24.7	22.3	20.2	18.3	16.7	15.3	14	110	Girl

2– جدول تصنيف Z-score لمشعر كتلة الجسم للأطفال بعمر أكبر من 24 شهراً

بحسب منظمة الصحة العالمية:

الجدول الملحق (3–2): تصنيف WHO لقيمZ-score لمشعر كتلة الجسم بحسب العمر								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Month	Gender
20.5	18.8	17.3	16	14.8	13.8	12.8	25	Boy
20.5	18.8	17.3	15.9	14.8	13.7	12.8	26	Boy
20.4	18.7	17.2	15.9	14.7	13.7	12.7	27	Boy
20.4	18.7	17.2	15.9	14.7	13.6	12.7	28	Boy
20.3	18.6	17.1	15.8	14.7	13.6	12.7	29	Boy
20.2	18.6	17.1	15.8	14.6	13.6	12.6	30	Boy
20.2	18.5	17.1	15.8	14.6	13.5	12.6	31	Boy
20.1	18.5	17	15.7	14.6	13.5	12.5	32	Boy
20.1	18.5	17	15.7	14.5	13.5	12.5	33	Boy
20	18.4	17	15.7	14.5	13.4	12.5	34	Boy
20	18.4	16.9	15.6	14.5	13.4	12.4	35	Boy
20	18.4	16.9	15.6	14.4	13.4	12.4	36	Boy

الجدول الملحق (3–2): تصنيف WHO لقيمZ-score لمشعر كتلة الجسم بحسب العمر								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Month	Gender
19.9	18.3	16.9	15.6	14.4	13.3	12.4	37	Boy
19.9	18.3	16.8	15.5	14.4	13.3	12.3	38	Boy
19.9	18.3	16.8	15.5	14.3	13.3	12.3	39	Boy
19.9	18.2	16.8	15.5	14.3	13.2	12.3	40	Boy
19.9	18.2	16.8	15.5	14.3	13.2	12.2	41	Boy
19.8	18.2	16.8	15.4	14.3	13.2	12.2	42	Boy
19.8	18.2	16.7	15.4	14.2	13.2	12.2	43	Boy
19.8	18.2	16.7	15.4	14.2	13.1	12.2	44	Boy
19.8	18.2	16.7	15.4	14.2	13.1	12.2	45	Boy
19.8	18.2	16.7	15.4	14.2	13.1	12.1	46	Boy
19.9	18.2	16.7	15.3	14.2	13.1	12.1	47	Boy
19.9	18.2	16.7	15.3	14.1	13.1	12.1	48	Boy
19.9	18.2	16.7	15.3	14.1	13	12.1	49	Boy
19.9	18.2	16.7	15.3	14.1	13	12.1	50	Boy
19.9	18.2	16.6	15.3	14.1	13	12.1	51	Boy
19.9	18.2	16.6	15.3	14.1	13	12	52	Boy
20	18.2	16.6	15.3	14.1	13	12	53	Boy
20	18.2	16.6	15.3	14	13	12	54	Boy
20	18.2	16.6	15.2	14	13	12	55	Boy
20.1	18.2	16.6	15.2	14	12.9	12	56	Boy
20.1	18.2	16.6	15.2	14	12.9	12	57	Boy
20.2	18.3	16.6	15.2	14	12.9	12	58	Boy
20.2	18.3	16.6	15.2	14	12.9	12	59	Boy
20.3	18.3	16.6	15.2	14	12.9	12	60	Boy
20.2	18.3	16.6	15.3	14.1	13	12.1	61	Boy
20.2	18.3	16.6	15.3	14.1	13	12.1	62	Boy
20.2	18.3	16.7	15.3	14.1	13	12.1	63	Boy
20.3	18.3	16.7	15.3	14.1	13	12.1	64	Boy
20.3	18.3	16.7	15.3	14.1	13	12.1	65	Boy
20.4	18.4	16.7	15.3	14.1	13	12.1	66	Boy
20.4	18.4	16.7	15.3	14.1	13	12.1	67	Boy
20.5	18.4	16.7	15.3	14.1	13	12.1	68	Boy
20.5	18.4	16.7	15.3	14.1	13	12.1	69	Boy
20.6	18.5	16.7	15.3	14.1	13	12.1	70	Boy
20.6	18.5	16.7	15.3	14.1	13	12.1	71	Boy
20.7	18.5	16.8	15.3	14.1	13	12.1	72	Boy
20.8	18.6	16.8	15.3	14.1	13	12.1	73	Boy
20.8	18.6	16.8	15.3	14.1	13.1	12.2	74	Boy
20.9	18.6	16.8	15.3	14.1	13.1	12.2	75	Boy
21	18.7	16.8	15.4	14.1	13.1	12.2	76	Boy

الجدول الملحق (3–2): تصنيف WHO لقيمZ-score لمشعر كتلة الجسم بحسب العمر								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Month	Gender
21	18.7	16.9	15.4	14.1	13.1	12.2	77	Boy
21.1	18.7	16.9	15.4	14.1	13.1	12.2	78	Boy
21.2	18.8	16.9	15.4	14.1	13.1	12.2	79	Boy
21.3	18.8	16.9	15.4	14.2	13.1	12.2	80	Boy
21.3	18.9	17	15.4	14.2	13.1	12.2	81	Boy
21.4	18.9	17	15.4	14.2	13.1	12.2	82	Boy
21.5	19	17	15.5	14.2	13.1	12.2	83	Boy
21.6	19	17	15.5	14.2	13.1	12.3	84	Boy
21.7	19.1	17.1	15.5	14.2	13.2	12.3	85	Boy
21.8	19.1	17.1	15.5	14.2	13.2	12.3	86	Boy
21.9	19.2	17.1	15.5	14.3	13.2	12.3	87	Boy
22	19.2	17.2	15.6	14.3	13.2	12.3	88	Boy
22	19.3	17.2	15.6	14.3	13.2	12.3	89	Boy
22.1	19.3	17.2	15.6	14.3	13.2	12.3	90	Boy
22.2	19.4	17.3	15.6	14.3	13.2	12.3	91	Boy
22.4	19.4	17.3	15.6	14.3	13.2	12.3	92	Boy
22.5	19.5	17.3	15.7	14.3	13.3	12.4	93	Boy
22.6	19.6	17.4	15.7	14.4	13.3	12.4	94	Boy
22.7	19.6	17.4	15.7	14.4	13.3	12.4	95	Boy
22.8	19.7	17.4	15.7	14.4	13.3	12.4	96	Boy
22.9	19.7	17.5	15.8	14.4	13.3	12.4	97	Boy
23	19.8	17.5	15.8	14.4	13.3	12.4	98	Boy
23.1	19.9	17.5	15.8	14.4	13.3	12.4	99	Boy
23.3	19.9	17.6	15.8	14.5	13.4	12.4	100	Boy
23.4	20	17.6	15.9	14.5	13.4	12.5	101	Boy
23.5	20.1	17.7	15.9	14.5	13.4	12.5	102	Boy
23.6	20.1	17.7	15.9	14.5	13.4	12.5	103	Boy
23.8	20.2	17.7	15.9	14.5	13.4	12.5	104	Boy
23.9	20.3	17.8	16	14.6	13.4	12.5	105	Boy
24	20.3	17.8	16	14.6	13.5	12.5	106	Boy
24.2	20.4	17.9	16	14.6	13.5	12.5	107	Boy
24.3	20.5	17.9	16	14.6	13.5	12.6	108	Boy
24.4	20.5	18	16.1	14.6	13.5	12.6	109	Boy
24.6	20.6	18	16.1	14.7	13.5	12.6	110	Boy
24.7	20.7	18	16.1	14.7	13.5	12.6	111	Boy
24.9	20.8	18.1	16.2	14.7	13.6	12.6	112	Boy
25	20.8	18.1	16.2	14.7	13.6	12.6	113	Boy
25.1	20.9	18.2	16.2	14.8	13.6	12.7	114	Boy
25.3	21	18.2	16.3	14.8	13.6	12.7	115	Boy
25.5	21.1	18.3	16.3	14.8	13.6	12.7	116	Boy

الجدول الملحق (3–2): تصنيف WHO لقيمZ-score لمشعر كتلة الجسم بحسب العمر								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Month	Gender
25.6	21.2	18.3	16.3	14.8	13.7	12.7	117	Boy
25.8	21.2	18.4	16.4	14.9	13.7	12.7	118	Boy
25.9	21.3	18.4	16.4	14.9	13.7	12.8	119	Boy
26.1	21.4	18.5	16.4	14.9	13.7	12.8	120	Boy
26.2	21.5	18.5	16.5	15	13.8	12.8	121	Boy
26.4	21.6	18.6	16.5	15	13.8	12.8	122	Boy
26.6	21.7	18.6	16.6	15	13.8	12.8	123	Boy
26.7	21.7	18.7	16.6	15	13.8	12.9	124	Boy
26.9	21.8	18.8	16.6	15.1	13.9	12.9	125	Boy
27	21.9	18.8	16.7	15.1	13.9	12.9	126	Boy
27.2	22	18.9	16.7	15.1	13.9	12.9	127	Boy
27.4	22.1	18.9	16.8	15.2	13.9	13	128	Boy
27.5	22.2	19	16.8	15.2	14	13	129	Boy
27.7	22.3	19	16.9	15.2	14	13	130	Boy
27.9	22.4	19.1	16.9	15.3	14	13	131	Boy
28	22.5	19.2	16.9	15.3	14.1	13.1	132	Boy
20.6	18.7	17.1	15.7	14.4	13.3	12.4	25	Girl
20.6	18.7	17	15.6	14.4	13.3	12.3	26	Girl
20.5	18.6	17	15.6	14.4	13.3	12.3	27	Girl
20.5	18.6	17	15.6	14.3	13.3	12.3	28	Girl
20.4	18.6	17	15.6	14.3	13.2	12.3	29	Girl
20.4	18.5	16.9	15.5	14.3	13.2	12.3	30	Girl
20.4	18.5	16.9	15.5	14.3	13.2	12.2	31	Girl
20.4	18.5	16.9	15.5	14.3	13.2	12.2	32	Girl
20.3	18.5	16.9	15.5	14.2	13.1	12.2	33	Girl
20.3	18.5	16.8	15.4	14.2	13.1	12.2	34	Girl
20.3	18.4	16.8	15.4	14.2	13.1	12.1	35	Girl
20.3	18.4	16.8	15.4	14.2	13.1	12.1	36	Girl
20.3	18.4	16.8	15.4	14.1	13.1	12.1	37	Girl
20.3	18.4	16.8	15.4	14.1	13	12.1	38	Girl
20.3	18.4	16.8	15.3	14.1	13	12	39	Girl
20.3	18.4	16.8	15.3	14.1	13	12	40	Girl
20.4	18.4	16.8	15.3	14.1	13	12	41	Girl
20.4	18.4	16.8	15.3	14	12.9	12	42	Girl
20.4	18.4	16.8	15.3	14	12.9	11.9	43	Girl
20.4	18.5	16.8	15.3	14	12.9	11.9	44	Girl
20.5	18.5	16.8	15.3	14	12.9	11.9	45	Girl
20.5	18.5	16.8	15.3	14	12.9	11.9	46	Girl
20.5	18.5	16.8	15.3	14	12.8	11.8	47	Girl
20.6	18.5	16.8	15.3	14	12.8	11.8	48	Girl

الجدول الملحق (3–2): تصنيف WHO لقيمZ-score لمشعر كتلة الجسم بحسب العمر								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Month	Gender
20.6	18.5	16.8	15.3	13.9	12.8	11.8	49	Girl
20.7	18.6	16.8	15.3	13.9	12.8	11.8	50	Girl
20.7	18.6	16.8	15.3	13.9	12.8	11.8	51	Girl
20.7	18.6	16.8	15.2	13.9	12.8	11.7	52	Girl
20.8	18.6	16.8	15.3	13.9	12.7	11.7	53	Girl
20.8	18.7	16.8	15.3	13.9	12.7	11.7	54	Girl
20.9	18.7	16.8	15.3	13.9	12.7	11.7	55	Girl
20.9	18.7	16.8	15.3	13.9	12.7	11.7	56	Girl
21	18.7	16.9	15.3	13.9	12.7	11.7	57	Girl
21	18.8	16.9	15.3	13.9	12.7	11.7	58	Girl
21	18.8	16.9	15.3	13.9	12.7	11.6	59	Girl
21.1	18.8	16.9	15.3	13.9	12.7	11.6	60	Girl
21.3	18.9	16.9	15.2	13.9	12.7	11.8	61	Girl
21.4	18.9	16.9	15.2	13.9	12.7	11.8	62	Girl
21.5	18.9	16.9	15.2	13.9	12.7	11.8	63	Girl
21.5	18.9	16.9	15.2	13.9	12.7	11.8	64	Girl
21.6	19	16.9	15.2	13.9	12.7	11.7	65	Girl
21.7	19	16.9	15.2	13.9	12.7	11.7	66	Girl
21.7	19	16.9	15.2	13.9	12.7	11.7	67	Girl
21.8	19.1	17	15.3	13.9	12.7	11.7	68	Girl
21.9	19.1	17	15.3	13.9	12.7	11.7	69	Girl
22	19.1	17	15.3	13.9	12.7	11.7	70	Girl
22.1	19.2	17	15.3	13.9	12.7	11.7	71	Girl
22.1	19.2	17	15.3	13.9	12.7	11.7	72	Girl
22.2	19.3	17	15.3	13.9	12.7	11.7	73	Girl
22.3	19.3	17	15.3	13.9	12.7	11.7	74	Girl
22.4	19.3	17.1	15.3	13.9	12.7	11.7	75	Girl
22.5	19.4	17.1	15.3	13.9	12.7	11.7	76	Girl
22.6	19.4	17.1	15.3	13.9	12.7	11.7	77	Girl
22.7	19.5	17.1	15.3	13.9	12.7	11.7	78	Girl
22.8	19.5	17.2	15.3	13.9	12.7	11.7	79	Girl
22.9	19.6	17.2	15.3	13.9	12.7	11.7	80	Girl
23	19.6	17.2	15.4	13.9	12.7	11.7	81	Girl
23.1	19.7	17.2	15.4	13.9	12.7	11.7	82	Girl
23.2	19.7	17.3	15.4	13.9	12.7	11.7	83	Girl
23.3	19.8	17.3	15.4	13.9	12.7	11.8	84	Girl
23.4	19.8	17.3	15.4	13.9	12.7	11.8	85	Girl
23.5	19.9	17.4	15.4	14	12.8	11.8	86	Girl
23.6	20	17.4	15.5	14	12.8	11.8	87	Girl
23.7	20	17.4	15.5	14	12.8	11.8	88	Girl

الجدول الملحق (3–2): تصنيف WHO لقيمZ-score لمشعر كتلة الجسم بحسب العمر								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Month	Gender
23.9	20.1	17.5	15.5	14	12.8	11.8	89	Girl
24	20.1	17.5	15.5	14	12.8	11.8	90	Girl
24.1	20.2	17.5	15.5	14	12.8	11.8	91	Girl
24.2	20.3	17.6	15.6	14	12.8	11.8	92	Girl
24.4	20.3	17.6	15.6	14.1	12.8	11.8	93	Girl
24.5	20.4	17.6	15.6	14.1	12.9	11.9	94	Girl
24.6	20.5	17.7	15.7	14.1	12.9	11.9	95	Girl
24.8	20.6	17.7	15.7	14.1	12.9	11.9	96	Girl
24.9	20.6	17.8	15.7	14.1	12.9	11.9	97	Girl
25.1	20.7	17.8	15.7	14.2	12.9	11.9	98	Girl
25.2	20.8	17.9	15.8	14.2	12.9	11.9	99	Girl
25.3	20.9	17.9	15.8	14.2	13	11.9	100	Girl
25.5	20.9	18	15.8	14.2	13	12	101	Girl
25.6	21	18	15.9	14.3	13	12	102	Girl
25.8	21.1	18.1	15.9	14.3	13	12	103	Girl
25.9	21.2	18.1	15.9	14.3	13	12	104	Girl
26.1	21.3	18.2	16	14.3	13.1	12	105	Girl
26.2	21.3	18.2	16	14.4	13.1	12.1	106	Girl
26.4	21.4	18.3	16.1	14.4	13.1	12.1	107	Girl
26.5	21.5	18.3	16.1	14.4	13.1	12.1	108	Girl
26.7	21.6	18.4	16.1	14.5	13.2	12.1	109	Girl
26.8	21.7	18.4	16.2	14.5	13.2	12.1	110	Girl
27	21.8	18.5	16.2	14.5	13.2	12.2	111	Girl
27.2	21.9	18.6	16.3	14.6	13.2	12.2	112	Girl
27.3	21.9	18.6	16.3	14.6	13.3	12.2	113	Girl
27.5	22	18.7	16.3	14.6	13.3	12.2	114	Girl
27.6	22.1	18.7	16.4	14.7	13.3	12.3	115	Girl
27.8	22.2	18.8	16.4	14.7	13.4	12.3	116	Girl
27.9	22.3	18.8	16.5	14.7	13.4	12.3	117	Girl
28.1	22.4	18.9	16.5	14.8	13.4	12.3	118	Girl
28.2	22.5	19	16.6	14.8	13.4	12.4	119	Girl
28.4	22.6	19	16.6	14.8	13.5	12.4	120	Girl
28.5	22.7	19.1	16.7	14.9	13.5	12.4	121	Girl
28.7	22.8	19.2	16.7	14.9	13.5	12.4	122	Girl
28.8	22.8	19.2	16.8	15	13.6	12.5	123	Girl
29	22.9	19.3	16.8	15	13.6	12.5	124	Girl
29.1	23	19.4	16.9	15	13.6	12.5	125	Girl
29.3	23.1	19.4	16.9	15.1	13.7	12.5	126	Girl
29.4	23.2	19.5	17	15.1	13.7	12.6	127	Girl
29.6	23.3	19.6	17	15.2	13.7	12.6	128	Girl

الجدول الملحق (3–2): تصنيف WHO لقيمZ-score لمشعر كتلة الجسم بحسب العمر								
3 SD	2 SD	1 SD	Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	Month	Gender
29.7	23.4	19.6	17.1	15.2	13.8	12.6	129	Girl
29.9	23.5	19.7	17.1	15.3	13.8	12.7	130	Girl
30	23.6	19.8	17.2	15.3	13.8	12.7	131	Girl
21.6	19.6	17.9	16.4	15	13.8	12.7	132	Girl

Abstract

Background:

Celiac disease is a common disease that affects children and adults of all ages. Clinical manifestations of celiac disease vary with age. Iron deficiency anemia is a common childhood disease that is caused by a lack of nutritional intake or malabsorption.

Objective:

The research aims to study the relationship between celiac disease and anemia in children, and the effect of diet and iron compounds on treatment.

Materials and Methods:

Study design: A Prospective Retrospective Cross-Sectional Study, including children who underwent upper gastrointestinal endoscopy for celiac disease, admitted to Damascus Children's Hospital between 1/7/2016 to 1/7/2022.

Results:

The study included 322 children (152 females, 170 males, mean age 7.4 ± 2.9 years), 21 children (6.5%) were ≤ two years age. 227 children had anemia (70.5%), where 36 children had mild anemia, 157 children had moderate anemia, 34 children had severe anemia, 147 children had iron deficiency anemia and 80 children had mixed anemia. The relationship was statistically significant between anemia and each of male sex, low body mass index (BMI), weight Z score, BMI Z score, growth failure, poor appetite, vomiting, elevated transglutamazase antibodies more than ten times, small intestine biopsy type 2 and 3. The relationship was statistically significant between the severity of anemia and each of the male sex, increasing age, decreasing body mass index (BMI), Z score weight, Z score height, Z score BMI, growth failure, chronic diarrhea, abdominal pain, poor appetite, vomiting, elevation Transglutamas antibody more than ten times, small intestine biopsy type 3. A gluten-free diet plus iron supplementation for 6 months in 109 anemic celiac disease patients resulted in elevated hemoglobin (2.3 g/dl), MCV (16.1 femtoliters), serum iron (17 mcg/dl), and ferritin (5.1 ng/mL). Transferrin decreased (109.7 mg/dL), and the difference was statistically significant.

Conclusions:

The prevalence of anemia in pediatric patients with celiac disease was 70.5%. Male sex, low body mass index (BMI), weight Z score, BMI Z score, growth failure, poor appetite, vomiting, elevated elevation Transglutamas antibody more than ten times, and small intestine biopsy: type 2 or 3are a risk factors for anemia. Screening for celiac disease is recommended for all anemic children, especially those who are resistant to treatment.

Key words: Children, Celiac Disease, Iron Deficiency Anemia (IDA).

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Pediatric Department

The Effect of Celiac Disease on Iron Deficiency Anemia in Children (Cohort Study)

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of theRequirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatrics

by
Dr. Huda Muhammed Nassif

Supervisor
Prof. Dr. Lina Khouri

2023