الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــــامعة دمشق
كلية الطب البشري
قســم الأمراض الباطنة
شعبة أمراض جهاز الهضم

دراسة انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد

رسالة مُقدَّمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في أمراض جهاز الهضم

إعداد طالبة الدراسات العليا
عتاب عبد المجيد ابراهيم

بإشراف
الدكتور: أحمد وسوف
المدرس الدكتور في شعبة أمراض جهاز الهضم – قسم الأمراض الباطنة في كلية الطب البشري – جامعة دمشق

1444 هـ/2023 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة Approval

نُوقِشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (دراسة انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد) في جلسة علنية بتاريخ / /2023 م، وبعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من قبل طالبة الدراسات العليا: **عتاب عبد المجيد ابراهيم** تبيَّن أنه تم التقيد بالملاحظات كلها، وأُجرِيَتْ التصويبات المطلوبة كلها، **وأُجِيزَت من قبل أعضاء لجنة التحكيم الآتية أسماؤهم:**

الدكتور أحمد وسوف: المدرس الدكتور في شعبة أمراض جهاز الهضم، قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم: م.د. أحمد وسوف

الدكتور رائد أبو حرب: الأستاذ الدكتور في شعبة أمراض جهاز الهضم، قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – رئيساً وعضواً.

الاسم: أ.د. رائد أبو حرب

الدكتور قصي الحسين: المدرس الدكتور في شعبة أمراض الدم، قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم: م.د.قصي الحسين

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 أثر نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر).

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

الاسم والتوقيع:

عتاب عبد المجيد ابراهيم

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قامت به المُرشَّحة **عتاب عبد المجيد ابراهيم** تحت إشراف المدرس الدكتور **أحمد وسوف** جامعة دمشق- كلية الطب البشري – قسم الأمراض الباطنة – شعبة أمراض جهاز الهضم، وأية مراجع أخرى بُحِثَت في الرسائل مُوثّقة في النص.

المشرف

المدرس الدكتور أحمد وسوف

شكر وتقدير Acknowledgment

المدرس الدكتور أحمد وسوف

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز وصاحب الفضل الكبير، الذي أعطاني من وقته وعلمه كثيراً، ولم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة، له مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافه على هذا البحث، مع تمنياتي له بدوام الصحة والعافية.

الأستاذ الدكتور رائد أبو حرب

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

المدرس الدكتور قصي الحسين

الذي شرفني بتقييم البحث بإجراء 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	2
3- تساؤلات البحث	2
4- فرضيات البحث	2
5- مسلمات البحث	3
6- هدف البحث	3
7- أهمية البحث	3
8- حدود البحث	3
9- مناهج البحث وأدواته	3
10- الدراسات المرجعية	5
11- مكونات البحث	7
الجزء الأول: القسم النظري	9
الفصل الأول: الداء الزلاقي Celiac Disease	10
1-1- تمهيد	10
1-2- تصنيف الداء الزلاقي Classification of Celiac Disease:	10
1-2-1- الداء الزلاقي النموذجي (الكلاسيكي)	10
1-2-2- الداء الزلاقي اللاعرضي (الداء الصامت) Asymptomatic Celiac Disease (Silent Celiac Disease)	11
1-2-3- الداء الزلاقي المُحتَمَل (الكامن) Potential Celiac Disease (Latent Celiac Disease)	11
1-2-4- الداء الزلاقي غير المُستَجيب Nonresponsive Celiac Disease (NRCD)	11
1-2-5- الداء الزلاقي المُعنِّد Refractory Celiac Disease	11
1-3- تاريخ الداء الزلاقي History of Celiac Disease	12
1-4- الوبائية Epidemiology	14

15	1-5- الإمراضية Pathology
20	1-6- الآلية المرضية Pathogenesis
21	1-6-1- العوامل البيئية Enviromental Factors
23	1-6-2- العوامل الجينية Genetic Factors
25	1-6-3- العوامل المناعية Imuune Factors
27	1-7- التظاهرات السريرية Clinical Features
28	1-7-1- التظاهرات السريرية عند الاطفال Childhood Presentation
29	1-7-2- التظاهرات السريرية عند البالغين Adulthood Presentation
30	1-7-3- التظاهرات الهضمية GI Features
32	1-7-4- التظاهرات خارج هضمية Extraintestinal Features
33	1-8- الفحص السريري Physical Examination
35	1-9- التشخيص Diagnosis
35	1-9-1- الاختبارات المصلية Serology
35	1-9-2- أضداد غمد الليف العضلي من نمط الغلوبيولين المناعي IgA Immunoglobulin A Endomysial Antibody IgA EMA
36	1-9-3- أضداد ناقلة الأمين النسيجية Tissue Transglutaminase Antibodies (tTG)
37	1-9-4- أضداد الغليادين منزوع الأمين Deamidated Gliadin Antibody (DGP)
38	1-9-5- التطبيقات السريرية للاختبارات المصلية Clinical Application of Serologic Tests
40	1-9-6- الفحص الجيني لـ HLADQ2/DQ8 Genetic Testing for HLA DQ2/DQ8
41	1-9-7- خزعة الأمعاء الدقيقة Small Instestinal Biopsy
43	1-9-8- اختبار التحدي بالغلوتين Gluten Challenge
45	1-9-9- دراسات مخبرية أخرى Other Laboratory Studies
46	1-9-10- الاستقصاءات الشعاعية Radiology
47	1-10- التشخيص التفريقي Differential Diagnosis

1-11- الأمراض المرافقة للداء الزلاقي Diseasess Associated with Celiac Disease	49
1-11-1- التهاب الجلد الحلئي الشكل Dermatitis Herpetiformis	50
1-11-2- الأمراض الأخرى المرافقة Other Disease Associations	51
1-12- العلاج Treatment	54
1-12-1- النظام الغذائي خال من الغلوتين Gluten-Free Diet	54
1-12-2- دواعم النظام الغذائي Dietary Supplements	59
1-12-3- الستيروئيدات القشرية السكرية Glucocorticoids	61
1-12-4- مراقبة المرضى أثناء العلاج Monitoring of Patients on Treatment	62
1-13- الداء الزلاقي غير المُستَجيب على العلاج Nonresponsive Celiac Disease (NRCD)	63
1-14- الداء الزلاقي المُعنِّد Refractory Celiac Disease	66
1-14-1- التهاب الصائم التقرحي Ulcerative Jejunoileitis	66
1-14-2- الذرب الكولاجيني Collagenous Sprue	67
1-14-3- معالجة الداء الزلاقي المُعنِّد Treatment of Refractory Celiac Disease	68
1-15- الداء الزلاقي والخباثة Celiac Disease and Malignancy	69
1-16- الإنذار Prognosis	71
1-17- العلاجات المستقبلية Future Therapies	73
الفصل الثاني: عوز الحديد عند المرضى المصابين بالداء الزلاقي **Iron Deficiency in Patients with Celiac Disease**	74
2-1- تمهيد	74
2-2- استقلاب الحديد Iron Metabolism	74
2-3- الاختبارات المخبرية للكشف عن عوز الحديد Laboratory Tests for the Detection of ID	78
2-3-1- تعداد الدم الكامل واللطاخة الدموية ومشعرات كريات الدم الحمراء Full Blood Count, Blood Film and Red Cell Indices	78
2-3-2- فيريتين المصل Serum Ferritin	78

79	2-3-3- حديد المصل Serum Iron Fe والسعة الإجمالية الرابطة للحديد Total Iron Binding Capacity (TIBC)
79	2-3-4- مستقبل الترانسفيرين الذواب Soluble Transferrin Receptor (sTfR) ونسبة إشباع الترانسفرين
79	2-3-5- تركيز الهيموغلوبين في الخلايا الشبكية وتعداد الخلايا الشبكية Reticulocyte Hemoglobin Content and Reticulocytes Count
80	2-3-6- معدل توزع كريات الدم الحمراء Red Cell Distribution Width (RDW)
81	2-4- أعراض فقر الدم بعوز الحديد Symptoms of Iron Deficiency Anemia
82	2-5- انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم Prevalence of Celiac Disease in Patients with Anemia
84	2-6- انتشار فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي Prevalence of Anemia in Celiac Disease
84	2-6-1- نظرة عامة Comprehensive Overview
85	2-6-2- نتائج فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي بعد إدخال نظام غذائي خال من الغلوتين
86	2-7- الآليات التي تُفسِّر فقر الدم عند مرضى الداء الزلاقي Mechanisms that Explain the Presence of Anemia in Celiac Disease
86	2-7-1- عوز المغذيات الدقيقة Micronutrient Deficiencies
87	2-7-2- ترافق الداء الزلاقي مع الإنتان بالملتوية البوابية Infection by Helicobacter Pylori
87	2-7-3- وجود تغيرات في البنية الجزيئية للخلايا المعوية
88	2-7-4- فقر الدم المرافق بسبب الأمراض الالتهابية Blood Loss Due to Inflammatory Diseases والأمراض المزمنة
89	2-7-5- فقر الدم المرافق بسبب الخباثات Blood Loss Due to Malignancies
89	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	89
2-8-2- تعويض مخازن الحديد Replacement of Iron Storage	90
2-8-3- متى تُجدَّد مخازن الحديد وكيف ولمن؟	92
2-8-4- هل نقوم بإعطاء الحديد عن طريق الفم أو الوريد؟	92
2-8-5- محددات لإعطاء الحديد عن طريق الفم Oral Iron Considerations	94
2-8-6- علاج تعويض الحديد عن طريق الوريد Intravenous Iron Replacement Therapy	98
2-8-7- التعويض الوريدي للحديد عند الأطفال	102
2-9- موجز	103
الجزء الثاني: القسم العملي	**105**
الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق	**106**
1-1- تمهيد	106
1-2- خلفية البحث	106
1-3- تساؤلات البحث	107
1-4- هدف البحث	107
1-5- عينة الدراسة	108
1-6- مواد الدراسة وطرائقها	109
1-7- المحددات الأخلاقية	110
1-8- حجم العينة	110
1-9- المفاهيم والمحددات	111
استمارة البحث	114
الموافقة المستنيرة	115
1-10- طرق التحليل الإحصائي	116
1-11- موجز	117
الفصل الثاني: النتائج Results	**118**
2-1- تمهيد	118
2-2- النتائج	118

2-2-1- دراسة العمر في عينة البحث	118
2-2-2- دراسة الجنس في عينة البحث	119
2-2-3- دراسة الأعراض في عينة البحث	119
2-2-4- دراسة نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث	120
2-2-5- دراسة نتيجة فحص البراز في عينة البحث	121
2-2-6- دراسة نتيجة التنظير الهضمي العلوي في عينة البحث	122
2-2-7- دراسة نتيجة خزعة العفج في عينة البحث	123
2-2-8- تصنيف Marsh لخزعة العفج في عينة البحث	124
2-2-9- دراسة انتشار الداء الزلاقي في عينة البحث	124
2-2-10- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع العمر	125
2-2-11- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع الجنس	126
2-2-12- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع الأعراض	126
2-2-13- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتائج التحاليل المخبرية	127
2-2-14- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة فحص البراز	128
2-2-15- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة التنظير الهضمي العلوي	129
2-2-16- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة خزعة العفج:	130
2-2-17- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع تصنيف Marsh	131
2-3- موجز	131
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة	132
3-1- تمهيد	132
3-2- لمحة عن دراسات المقارنة	132

3-3- مقارنة العمر والجنس ونسبة انتشار الداء الزلاقي بين الدراسات	134
3-4- مقارنة نتيجة التنظير الهضمي العلوي في عينة البحث مع دراسة Karnam	136
3-5- مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع العمر والجنس والاسهال المزمن	137
3-6- مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع نتائج التحاليل المخبرية	138
3-7- مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع تصنيف Marsh	139
3-8- موجز	141
الفصل الرابع: المناقشة Discussion	142
4-1- تمهيد	142
4-2- مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج	142
4-3- موجز	145
الجزء الثالث: خاتمة Conclusion	146
1-1- تمهيد	146
1-2- الاستنتاجات	146
1-3- صعوبات البحث	146
1-4- التوصيات	146
المراجع References	148
Abstract	174

قائمة الجداول List of Tables

اسم الجدول ورقمه	الصفحة
الجدول (1–1): يوضح التظاهرات خارج الهضمية في الداء الزلاقي	32
الجدول (1–2): يوضح الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية للاختبارات المصلية عند المرضى غير المُعَالجين	38
الجدول (1–3): يوضح الأمراض المرافقة للداء الزلاقي	51
الجدول (1–4): بعض المصادر المُحتَمَلة للغلوتين الخفي	59
الجدول (1–5): عناصر معالجة الداء الزلاقي	59
الجدول (1–6): يوضح القيم الأخرى لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد عند مرضى الداء الزلاقي	90
الجدول (1–7): يوضح استطبابات وعتبات قيم الهيموغلوبين لنقل كريات الدم الحمراء عند البالغين المصابين بفقر الدم الحاد أو المزمن	91
الجدول (1–8): يوضح إرشادات ومحددات فيما يتعلق بتعويض الحديد عن طريق الفم	94
الجدول (1–9): يوضح التوصيات لإعطاء الحديد الوريدي	99
الجدول (1–10): يوضح خصائص مركبات الحديد المُستَخدمة في علاج فقر الدم بعوز الحديد عند مرضى الداء الزلاقي	100
الجدول (1–11): يوضح مقارنة بين الإعطاء الفموي والوريدي للحديد في تدبير فقر الدم بعوز الحديد IDA	101
الجدول (1–12): يوضح الإجراءات الواجب اتخاذها في حالة حدوث آثار جانبية لتسريب الحديد الوريدي	101
الجدول (2–1): دراسة العمر في عينة البحث	118
الجدول (2–2): دراسة الجنس في عينة البحث	119
الجدول (2–3): دراسة الأعراض في عينة البحث	119
الجدول (2–4): دراسة نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث	120
الجدول (2–5): دراسة نتيجة فحص البراز في عينة البحث	121
الجدول (2–6): دراسة نتيجة التنظير الهضمي العلوي في عينة البحث	122
الجدول (2–7): دراسة نتيجة خزعة العفج في عينة البحث	123
الجدول (2–8): تصنيف Marsh لخزعة العفج في عينة البحث	124

الجدول (2-9): دراسة انتشار الداء الزلاقي في عينة البحث	124
الجدول (2-10): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع العمر	125
الجدول (2-11): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع الجنس	126
الجدول (2-12): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع الأعراض	126
الجدول (2-13): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتائج التحاليل المخبرية	127
الجدول (2-14): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة فحص البراز	128
الجدول (2-15): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة التنظير الهضمي العلوي	129
الجدول (2-16): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة خزعة العفج	130
الجدول (2-17): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع تصنيف Marsh	131
الجدول (2-18): لمحة عن دراسات المقارنة	132
الجدول (2-19): مقارنة العمر والجنس ونسبة انتشار الداء الزلاقي بين الدراسات	134
الجدول (2-20): مقارنة نتيجة التنظير الهضمي العلوي في عينة البحث مع دراسة Karnam	136
الجدول (2-21): مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع العمر والجنس والاسهال المزمن	137
الجدول (2-22): مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع نتائج التحاليل المخبرية	138
الجدول (2-23): مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع تصنيف Marsh	139

قائمة الأشكال List of Figures

اسم الشكل ورقمه	الصفحة
الشكل (1–1): يوضح تصنيف مارش لخزعة العفج	18
الشكل (1–2): توضح الصورة على يسار الشكل الضمور الزغابي والتغيرات الالتهابية في الداء الزلاقي غير المُعَالج، أما الصورة على يمين الشكل فتظهر تحسن الظهارية وعودتها للشكل الطبيعي بعد اتباع نظام غذائي خال من الغلوتين	20
الشكل (1–3): يوضح العوامل البيئية المؤهبة للداء الزلاقي	23
الشكل (1–4): يوضح العوامل الجينية المؤهبة للداء الزلاقي	25
الشكل (1–5): يوضح منظر تنظيري للعفج يظهر تقوقع ثنيات العفج Scallopin	42
الشكل (1–6): يوضح خوارزمية تشخيص الداء الزلاقي	43
الشكل (1–7): يوضح مقاربة داء زلاقي غير مُستَجيب على العلاج	65
الشكل (1–8): يوضح تشخيص عوز الحديد ID	75
الشكل (1–9): يوضح استقلاب الحديد Iron Metabolism	77
الشكل (1–10): يوضح الأسباب متعددة العوامل المؤثرة على حدوث قفر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي	89
الشكل (1–11): يوضح خوارزمية مُقتَرحة لتعويض الحديد في المرضى الذين يعانون من داء زلاقي و فقر دم بعوز الحديد أو حمية غالية من الغلوتين	93
الشكل (1–12): يوضح جرعة الحديد عن طريق الوريد وفقاً لمستويات الهيموغلوبين (غ/دل) (للبالغين)	99
الشكل (2–1): يوضح تصنيف مارش لخزعة العفج	112

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:

يُعَدُّ فقر دم بعوز الحديد من أكثر الأمراض الدموية مصادفة بين البشر، وتعزى أسباب فقر الدم بعوز الحديد إلى زيادة فقد الحديد من الجسم أو اضطراب في امتصاص الحديد. يُعَدُّ الداء الزلاقي سبباً مهماً لعوز عديد من العناصر التي من ضمنها الحديد بسبب الضمور الزغابي وسوء الامتصاص الناجم عنه.

هدف البحث:

يهدف البحث لدراسة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد.

مواد البحث وطرائقه:

دراسة مقطعية مستعرضة Cross-Sectional Study، ضمت مرضى فقر الدم بعوز الحديد المراجعين لمشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي في دمشق في المدة ما بين 2021/12/1 إلى 2022/12/1.

النتائج:

ضم البحث 127 مريضاً (متوسط العمر 35.7 عاماً، 69.3% إناثاً).

كانت أضداد tTG-IgA إيجابية لدى 11 مريضاً (6 مرضى 21–99 وحدة، 5 مرضى >100 وحدة)، في خزعة الأمعاء لهؤلاء المرضى كان مريض واحد لديه Marsh II، ومريضان لديهما Marsh IIIa، ومريض واحد لديه Marsh IIIb وسبعة مرضى لديهم Marsh IIIc، شُخِّصَ الداء الزلاقي لديهم (8.7%).

مرضى الداء الزلاقي كان لديهم متوسط عمر أقل (32.9 مقابل 35.9 عاماً، P=0.439)، نسبة إناث أكبر (90.9% مقابل 67.2%، P=0.104)، أعراض أكثر خاصة الألم البطني (63.6% مقابل 25.9%، P=0.0028) والإسهال المزمن (63.6% مقابل 23.3%، P=0.004)، متوسط خضاب أقل (8.9 مقابل 9.5، P=0.022)، متوسط MCV أقل (55.1 مقابل 62.4، P=0.001)، متوسط حديد المصل أقل (36.5 مقابل 40.6، P=0.004)، متوسط فيريتين أقل (5.3 مقابل 6.9، P=0.003).

مريض واحد كان لديه داء زلاقي مع التهاب مريء ومريض آخر كان لديه داء زلاقي مع قرحة عفجية.

الاستنتاجات:

أظهرت الدراسة أن نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد غير المفسر بسبب واضح بلغت 8.7% خاصةً الإناث وعند وجود ألم بطني أو اسهال مزمن. التنظير الهضمي

العلوي مع الدراسة النسيجية لخزعات العفج ضروري لإثبات تشخيص الداء الزلاقي أو نفيه وكذلك كشف عديد من مسببات فقر الدم بعوز الحديد.

كلمات رئيسة (مفتاحية): الداء الزلاقي، فقر الدم بعوز الحديد، التنظير الهضمي العلوي.

الجزء التمهيدي:

1- المقدمة:

الداء الزلاقي (Celiac Disease) هو اضطراب في الأمعاء الدقيقة يتميز بالتهاب الغشاء المخاطي وضمور الزغابات وتضخم الخبايا ، الذي يحدث عند التعرض للجلوتين الغذائي ويظهر تحسنًا بعد انسحاب الغلوتين من النظام الغذائي[Schuppan, 2022].

بحسب مراجعة تحليلية منهجية بلغ معدل الانتشار العالمي 1.4% بحسب التحاليل المصلية و0.7% بحسب نتائج خزعات الأمعاء الدقيقة[Singh, 2018, 88823-836].

يتميز الداء الزلاقي الكلاسيكي بأعراض تشمل الإسهال أو أعراض سوء الامتصاص أو كليهما معاً (الإسهال، الإسهال الدهني، فقدان الوزن ، نقص العناصر الغذائية أو الفيتامينات، فقر دم)، لكن نسبة كبيرة من المرضى لا تظهر عليهم سوى أعراض هضمية طفيفة أو لديهم أعراض خارج هضمية مثل التهاب الجلد الحلئي والتهاب اللسان الضموري واضطرابات العظام الاستقلابية التي قد تصل إلى مرحلة تلين العظام، والفصال العظمي، وفقر الدم بعوز الحديد ونقص نشاط الطحال Hyposlenism واضطرابات عصبية ونفسية (صداع، اعتلال الأعصاب المحيطية، الرنح، الصرع، خلل التوتر العضلي، الاكتئاب، القلق)[Singh, 2015, 311-317] .

يُعَدُّ فقر دم بعوز الحديد من أكثر الأمراض الدموية مصادفة بين البشر (تبلغ نسبة الانتشار بين2–5% عند البالغين) وتعزى أسباب فقر الدم بعوز الحديد إلى زيادة فقد الحديد من الجسم أو اضطراب في امتصاص الحديد[Bottaro, 1999, 691-696].

يمتص الحديد في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة و يعتمد امتصاصه على سلامة المخاطية المعوية، وبالتالي في الداء الزلاقي ينتج فقر الدم بعوز الحديد عن سوء امتصاص الحديد [Labbé, 2004, 165-174].

2- المشكلة البحثية:

أظهرت الدراسات المعتمدة على الاختبارات المصلية للداء الزلاقي والخزعات النسيجية المأخوذة من الأمعاء الدقيقة عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد أن نسبة انتشار الداء الزلاقي عند هؤلاء المرضى تتراوح بين 0-8.7% [Halfdanarson, 2007, 412-421].

لا توجد دراسة محلية حديثة تكشف نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد في بلادنا بالاعتماد على الاختبارات المصلية والخزعات النسيجية.

3- تساؤلات البحث:

- ماهي نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد.
- ما هي عوامل الخطر لوجود الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد.
- ما هي علاقة شدة الداء الزلاقي مع شدة فقر الدم لدى مرضى فقر الدم المصابين بالداء الزلاقي.

4- فرضيات البحث:

نفترض أن هناك نسبة انتشار مهمة للداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد تستدعي إجراء الاختبارات المصلية والخزعات النسيجية للأمعاء الدقيقة عند هؤلاء المرضى لإثبات الداء الزلاقي أو نفيه.

5- مسلمات البحث:

من الأعراض الشائعة للداء الزلاقي فقر الدم بعوز الحديد، وإن تشخيص الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد يُسهِم في وضع العلاج المناسب، فلا تفيد إعاضة الحديد فقط لدى هؤلاء المرضى دون علاج الداء الزلاقي.

6- هدف البحث:

يهدف البحث لدراسة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد.

7- أهمية البحث:

تكمن أهمية البحث في كون نقص الحديد لدى مرضى فقر بعوز الحديد المصابين بالداء الزلاقي غير مجدٍ دون علاج الداء الزلاقي المسبب لعوز الحديد، وبالتالي فإن تشخيص الداء الزلاقي وعلاجه يُعَدُّ حجر الأساس في العلاج.

8- حدود البحث:

- ❖ لا يشمل البحث مجموعة شاهد من أشخاص غير مصابين بفقر الدم بعوز الحديد، لذا لا يمكن مقارنة نسبة انتشار الداء الزلاقي مع عموم السكان الموافقين لمجموعة البحث.

9- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: **دراسة مقطعية مستعرضة Cross-Sectional Study**، ضمت مرضى فقر الدم بعوز الحديد المراجعين للعيادات الهضمية والمقبولين في الشعبة الهضمية في مشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعيين **الذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ❖ العمر 18 عاماً أو أكبر.
- ❖ مرضى فقر الدم بعوز الحديد.

معايير الاستبعاد:

استُثنِيَ من الدراسة الحالات المُشخّصة المسببة لعوز الحديد وهي تشمل:

- ☒ التغوط المدمى أو الزفتي.
- ☒ النفث الدموي.
- ☒ البيلة الدموية.
- ☒ الرعاف المتكرر.
- ☒ الرضوض.
- ☒ الحمل والارضاع.
- ☒ الأمراض التنفسية والقلبية الشديدة.
- ☒ فرط الطمث Hepermenorrhea والنزف الرحمي الغزير.
- ☒ العمليات الجراحية على المعدة.
- ☒ القصور الكلوي المزمن.
- ☒ الأمراض المزمنة والأمراض الخبيثة.
- ☒ الأمراض الدموية الأخرى.
- ☒ نقص اكتمال البيانات.
- ☒ رفض المشاركة في البحث.

المواد والطرائق:

بعد تحقيق المريض لمعايير البحث أُجرِيَ الآتي:

- أخذ قصة سريرية مفصلة.
- إجراء فحص سريري.
- إجراء تحاليل مخبرية تتضمن معاير أضداد الترانس غلوتاميناز tTGs نمط على IgA وIgG (حسب الحاجة) وببتيد الغليادين منزوعة الأمين (DGPs) إضافة لمعاير الخضاب والحديد والترانسفيرين والفيريتين.
- تنظير هضمي علوي مع أخذ خزعات من (4– 6 خزعات من القطعة الثانية من العفج و خزعتان من البصلة) ودراستها نسيجياً لتحري الإصابة بالداء الزلاقي.
- بعد جمع البيانات أُدخِلَتْ إلى الحاسوب ودُرِسَتْ إحصائياً باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) واستخلاص النتائج.
- قُورِنَتْ نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.
- وُضِعَتْ الاستنتاجات والتوصيات.

10– الدراسات المرجعية:

- **في دراسة للباحث Mahadev [Mahadev al., 2018, 374-382]:** وهي تحليلية أمريكية شملت 18 بحثاً من عدة دول وجدت أن متوسط نسبة انتشار الداء الزلاقي بين مرضى فقر الدم بعوز الحديد 4.8% ، وتراوحت ما بين 1.8–21.3%، وقد كان متوسط نسبة الانتشار 4.6% في امريكا الشمالية و 2.5% في أوربا (ما عدا تركيا) و4.1% في تركيا و6.4% في آسيا، دون وجود ارتباط بالجنس أو العمر.

- **في دراسة للباحث Murray [Murray, 2013, 808-814]:** وهي دراسة أمريكية أيضاً وجدت أن نسبة انتشار الداء الزلاقي بين مرضى فقر الدم بعوز الحديد بلغت 2.5%، وقد كانت أعلى في المرضى من العرق القوقازي (3.8%) بالمقارنة مع المرضى غير القوقازيين (0%).
- **في دراسة للباحث Ibrahim [Ibrahim et al., 2022, 5717-5720]:** وهي دراسة على مرضى فقر دم بعوز الحديد معند في شمال غرب السعودية وجد أن نسبة انتشار الداء الزلاقي بلغت 5.9%.
- **في دراسة للباحث Farris [Farris et al., 2021, i176-i177]:** وهي دراسة على 100 مريض فقر دم بعوز الحديد في مصر وجد أن 8% منهم مصابين بالداء الزلاقي و47% محتمل اصابتهم بالداء الزلاقي و 45% غير مصابين بالداء الزلاقي.
- **في دراسة للباحث Ambusaidi [Ambusaidi et al., 2022, 262-267]:** وهي دراسة أجريت في سلطنة عمان عن انتشار الداء الزلاقي مصلياً لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد بلغت نسبة انتشاره 7.7%.
- **في دراسة للباحث Khan [Khan et al., 2022, 262-267]:** وهي دراسة أجريت في باكستان وجد أن نسبة انتشار الداء الزلاقي بين مرضى فقر الدم بعوز الحديد بلغت 3.35%
- **في دراسة للباحث Ullah [Ullah et al., 2022, 337-339]:** وهي دراسة أجريت في باكستان ايضاً وجد أن نسبة انتشار الداء الزلاقي بين مرضى فقر الدم صغير الخلايا بلغت 5%.

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:** ويحوي لمحة عامة عن التعريف والوبائية والإمراضية والأعراض والتصنيف والتشخيص والتشخيص التفريقي والعلاج والإنذار للداء الزلاقي.
- **الفصل الثاني: عوز الحديد عند المرضى المصابين بالداء الزلاقي:** ويحوي لمحة عن استقلاب الحديد ومخازن الحديد وكيفية تشخيص عوز الحديد وأعراض فقر الدم بعوز الحديد وانتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد وانتشار فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي وطريقة الإعطاء الفموي والوريدي لمركبات الحديد.

الجزء الثاني:

وهو الإطار العملي للدراسة الحالية والخطط المتبعة 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 البحث وطرائقه (تصميم الدراسة – عينة الدراسة – معايير الادخال والاستبعاد – المواد والطرائق)، المُحدِّدات الأخلاقية، حجم العينة، 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 لنتائج الدراسة الحالية ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.

الجزء الثالث: الخلاصة Conclusion: وتحوي الاستنتاجات والصعوبات والتوصيات: ويحوي خلاصة نتائج هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

المراجع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: الداء الزلاقي Celiac Disease

1-1- تمهيد:

إن الداء الزلاقي هو اعتلال مزمن متواسط مناعياً يصيب الأمعاء الدقيقة بسبب الغلوتين (بروتين غير منحل بالماء مُشتَق من القمح wheat، الشعير barley، الجودار أو الشيلم rye) وذلك عند الأفراد المستعدين وراثياً[1].

يُوصَف الداء الزلاقي بالضمور الزغابي للأمعاء الدقيقة مع سوء امتصاص للغذيات وحدوث التحسن بالمظاهر السريرية والنسيجية بعد استبعاد الغلوتين من الغذاء، وعودة هذه التظاهرات عند إرجاعه[2].

وهنالك مُصطَلَحات أخرى تُستَخدم للتعبير عن الداء الزلاقي ومنها:

- الذرب الزلاقي.
- الاعتلال المعوي المحسس بالغلوتين.
- المتلازمة الزلاقية.
- الإسهال الدهني مجهول السبب.
- سوء الامتصاص البدئي[1].

1-2- تصنيف الداء الزلاقي Classification of Celiac Disease:

1-2-1- الداء الزلاقي النموذجي (الكلاسيكي):

يشمل تظاهرات سريرية لسوء الامتصاص مثل: الإسهال، والإسهال الدهني، ونقص الوزن، والأعواز الغذائية، ولكن معظم المرضى لا يبدون هذه التظاهرات النموذجية، **ويمكن أن يُشَاهد لديهم:**

فقر دم، وتعب عام. وانتفاخ بالبطن، وفقد ارتياح بالبطن، وهشاشية عظام، وقلة خصوبة، وهي ما تُسمَّى بالتظاهرات اللانموذجية وتُعَدُّ هي الأشيع[2,3].

1-2-2- الداء الزلاقي اللاعرضي (الداء الصامت) Asymptomatic Celiac Disease (Silent Celiac Disease):

غالباً ما يُكشَف باختبارات المسح المصلية الخاصةً بالداء الزلاقي، ويُوصَف بالاعتلال المعوي بالغلوتين مع قلة الأعراض والعلامات السريرية[2,3].

1-2-3- الداء الزلاقي المُحتَمَل (الكامن) Potential Celiac Disease (Latent Celiac Disease):

تكون خزعة الأمعاء الدقيقة طبيعة، ولكن الأفراد على خطورة عالية للإصابة بالداء الزلاقي، وهنا تكون الاختبارات المصلية إيجابية[2,3].

1-2-4- الداء الزلاقي غير المُستَجيب Nonresponsive Celiac Disease (NRCD):

يُوصَف بعود الأعراض أو العلامات أو نكسها التي تقترح المرض الفعال بالرغم من اتباع نظام غذائي خال من الغلوتين لأكثر من 6-12 شهراً[2,3].

1-2-5- الداء الزلاقي المُعنّد Refractory Celiac Disease:

هو تحت صنف من الشكل غير المُستَجيب، ويُعرَّف باستمرار الأعراض مع ضمور زغابي شديد بالرغم من النظام الغذائي خال من الغلوتين لأكثر من 6-12 شهراً، وهذا الشكل يُشخَّص باستبعاد الأسباب الأخرى للضمور الزغابي أو اللمفوما[2,3].

إن الفحوص المصلية للداء الزلاقي نوعية لتحديد المرض الغير معالج وهي تضم[1]:

- أضداد ناقلة الغلوتين النسيجية tTG نمط IgA - IgG .
- أضداد الغمد العضلي Endomysial antibody (EMA) نمط IgA - IgG.
- أضداد ببتيدات الغلوتين منزوعة الأمين Deamidated Gliadin Peptide (DGP).
- أضداد الغليادين نمط IgA - IgG، وقد استُبعِدَتْ لأنها غير نوعية.

1-3- تاريخ الداء الزلاقي History of Celiac Disease:

في القرن الثامن عشر استخدم مُصطَلَح الـ ذَرَب sprue الذي أُخِذَ من اللغة الهولندية spruw وهو يعني الداء القلاعي وذلك بسبب شيوع قلاع الفم عند هؤلاء المرضى، وفي عام 1888 م نشر العالم ساموِيل جي Samuel Gee كتاب (On the Coeliac Affection)، حيث وصف فيه مجموعة من التظاهرات السريرية للداء الزلاقي عند المرضى من كل الفئات العمرية، وهذه التظاهرات تزول بشكلٍ كاملاً عند اتباع نظام غذائي معين[4].

في منتصف القرن العشرين وُصِفَتْ العلاقة بين أنواع معينة من الحبوب والداء الزلاقي من قبل الطبيب الهولندي ديك وزملائه Dicke الذي أكد على أن تناول القمح كان مسؤولاً مسؤوليةً مباشرةً عن التدهور السريري عند هؤلاء المرضى[5]، وخلال الحرب العالمية الثانية استُخدِمَتْ البقوليات لتحضير الخبز في نيوزيلندا، وخلال هذا الوقت أظهر الأطفال المصابون بالداء الزلاقي تحسناً سريرياً ملحوظاً، وحدث النكس فقط عندما استُبدِلَتْ البقوليات بالقمح بعد انتهاء الحرب، وكانت تلك الملاحظة الأولى بأن تناول القمح يزيد من أعراض الداء الزلاقي.

اكتُشِفَ البروتين غير المُنحَل بالماء أو غلوتين القمح من قبل العالم دو كامر وزملائه van de Kamer et al.، وهذا البروتين هو المسؤول عن أذية ظهارية الأمعاء عند مرضى الداء الزلاقي[6].

في عام 1954 م كان العالم بوليه وزملاؤه .Paulley et al أول من وضع وصفاً دقيقاً لأذية الأمعاء الدقيقة عند مرضى الداء الزلاقي[7]، وبتطور تقنيات فحص الخزع في خمسينيات القرن الماضي رأى العالم روبن وزملاءه .Rubin et al أن الداء الزلاقي عند الأطفال والبالغين له نفس الموجودات السريرية والنسيجية[8].

منذ العام 1980 م أصبح لدينا تقدم جوهري في فهم الآلية المناعية والجينية والجزيئية للمرض، ففي عام 1986 م لاحظ العالم هوويل وزملاءه .Howell et al ترافق الداء الزلاقي مع الزمرة النسيجية HLA-DQ2 [9]، وفي العام 1993 م رأى العالم لوندين وزملاءه .Lundin et al أن هذه الزمرة النسيجية تُحدِّدُ ببتيدات الغليادين المسؤولة عن تفعيل الخلايا T اللمفاوية عند مرضى الداء الزلاقي[10].

لاحقاً وُصِفَ أنزيم tTG كمُستَضِد ذاتي للداء الزلاقي وعُدَّ من أكثر الفحوص المصلية فائدةً في التشخيص[11]، وفي العام 1998 م رأى العالم مولبيرغ وزملاءه .Molberg et al أن تمييز الغليادين بأنزيم المضيف tTG يُعزِّز استجابة خلوية من قبل الخلايا T عند مرضى الداء الزلاقي[12].

كما كُشِفَ الجزيء المحول منtTG وهو DGP (ببتيد الغليادين منزوع الأمين) الذي يُشكِّل أساس الآلية الإمراضية في الداء الزلاقي[13].

إن الدراسات المسحية التي استخدمَتْ أضداد EMA (أضداد الغمد العضلي)، وtTG (ناقلة أمين ترانس أميناز النسيجية) وجدت زيادةً في شيوع حالات الداء الزلاقي في الولايات المتحدة الأمريكية[14]، **<u>وهذا ما دفع للبحث عن طرق علاجية جديدة غير النظام الغذائي خال من الغلوتين مثل[15,16]:</u>**

1- إزالة الغلوتين من القمح.

2- حلمهة الغلوتين.

3- تثبيط أنزيم tTG.

4- استخدام الطرق المناعية.

5- محاولة إعادة تحمل الغلوتين.

1-4- الوبائية Epidemiology:

أشارت الدراسات الوبائية التي استُخدِمَتْ الاختبارات المصلية الخاصةً بالداء الزلاقي أن لهذا الداء انتشاراً جغرافياً واسعاً كما أنه يصيب الأفراد من مختلف الأعراق ، ولقد بلغ مُعدَّل الانتشار في أوربا حوالي 1%، عدا فلندا فكان مُعدَّل الانتشار الأعلى إذ بلغ 2.4%، **وهنالك مجموعة من العوامل التي ربما تشرح هذا الاختلاف في الشيوع مثل[17]:**

1- الاستعداد الجيني.

2- توقيت إدخال الغلوتين في النظام الغذائي timing of introduction of gluten into the diet.

3- اختلاف تركيز الغليادين في أغذية الرضع.

4- الاختلاف في قراءة الخزع النسيجية من الأمعاء.

في الولايات المتحدة الأمريكية دُرِسَتْ نسبة الانتشار ومقارنتها بأوروبا وأُجرِيَتْ الدراسة في مراكز متعددة من قبل العالم فاسانو وزملائه .Fasano et al [14]، وبحثت هذه الدراسة عن نسبة انتشار أضداد الغمد العضلي عند أكثر من 13 ألف شخص ممن هم على خطورة أو لا خطورة للإصابة بالداء الزلاقي، وكانت إيجابية الأضداد عند:

1- 22/1 من أقارب الدرجة الأولى.

2- 39/1 من أقارب الدرجة الثانية.

3- 56/1 ممن لديهم أعراض معوية تشبه أعراض مرضى الداء الزلاقي.

4– 133/1 ممن ليس لديهم عوامل خطورة.

كما شهد مُعدَّل شيوع الداء الزلاقي زيادةً في الولايات المتحدة الأمريكية حسب دراسة تمت بفحص أضداد ناقلة الأمين النسيجية عند 9133 شخصاً في عينات دموية عام 1950 م، وبلغت الإيجابية 0,2% بالمقارنة مع إيجابية 0,9% في عينات حديثة؛ وذلك يقترح ارتفاع حوالي 4 أضعاف لمُعدَّل حدوث الداء الزلاقي، وهذا يقترح ارتفاع مُعدَّل الوفيات 4 أضعاف خلال 45 سنة[18]، كما ارتفع أيضاً مُعدَّل حدوث الداء الزلاقي ارتفع في فلندا من 0,1% إلى 0,2% في عام 2000 م[19].

استخدمت الدراسات الوبائية المؤشرات المصلية للداء الزلاقي في تشخيص المرض اللاعرضي أو مع أعراض قليلة قلةً أكثر مما هو في حال الداء العرضي[20]. وأكثر من 80% من الحالات كانت غير مُشخَّصة في دراسة في الولايات المتحدة الأمريكية[21]، وأظهرت دراسات أخرى تأرجح بإيجابية tTG مع الوقت عند الأطفال مع داء زلاقي مُحتَمَل[22].

في دراسة لاحقة على39 طفلاً لديه داء زلاقي وجدوا أن هنالك 12 طفلاً أي بنسبة 31% مع داء زلاقي مُحتَمَل تطور لديهم ضمور بالزغابات خلال 3 سنوات من المتابعة، وهذا يُظهِر تغيرات فردية في القصة الطبية للداء الزلاقي على الأقل في الأطفال؛ حيث الإيجابية المصلية بـ tTG والاعتلال المعوي بالداء الزلاقي قد يتأرجح مع الوقت.

1-5- الإمراضية Pathology:

يصيب الداء الزلاقي مخاطية الأمعاء الدقيقة، حيث تكون الإصابة متفاوتة بالشدة والامتداد، بينما لايصيب الطبقة تحت المخاطية؛ والعضلية المخاطية؛ و الطبقة المصلية[8]، وإن الفحص المُبكِّر للمخاطية في الإصابات الشديدة غير المُعَالجة يُظهِر تسطح المخاطية مع غياب كامل الزغابات.

إن الفحص النسيجي للزغابات يؤكد: غياب السطح الزغابي الطبيعي، وتطاول الخبايا المعوية تطاولاً ملحوظاً وانفتاحها على السطح الظهاري، وربما تتناقص الثخانة الكلية للظهارية قليلاً لأن فرط تصنع الخبايا يُعوِّض قليلاً غياب الزغابات أو قصرها، وهذه التغيرات تنقص من السطح الظهاري المسؤول عن الامتصاص[8].

إن الخلايا المعوية التي تتوضع توضعاً عمودياً في العينات النسيجية الطبيعية تصبح مكعبة أو مربعة في الداء الزلاقي، وإن الهيولى الخلوية تكون حامضية، ويكون الجزء القاعدي من النواة مُمَّزق، والسطح الظهاري رقيقاً رقة ملحوظة، وبالرؤية بالمجهر الالكتروني للزغيبات الدقيقة للخلايا المُمتَصة تظهر قصيرة وذائبة، كما يُلَاحظ زيادة في عدد الريبوزومات الحرة[1].

إن التغيرات التنكسية تضم: تفجي الهيولى والمتقدرات، كما يُلَاحظ وجود عديد من الجسيمات الحالة أيضاً، كما أن التاذي التركيبي للالتصاق بين الخلايا المعوية المتاذية يُقدَّم تفسيراً شكلياً لزيادة النفوذية للمخاطية المعوية بالداء الزلاقي[23]، كما أن قلة الشبكة الهيولية الداخلية يُفسَّر قِلّة تصنيع الأنزيمات مثل: الأنزيمات المسؤولة عن حلمهة ثنائيات السكريد، وبذلك يَقُلُّ عدد الخلايا المسؤولة عن الامتصاص وفعاليتها، وبخلاف الخلايا الماصة فإن عدد خلايا الخبايا غير المتمايزة يزداد زيادة ملحوظة عند المرضى المُصَابين بالداء الشديد غير المُعَالج وبالتالي تتطاول الخبايا، علاوةً على ذلك يزداد الانقسام زيادةً واضحة في الخبايا[1].

إن العالم ورايت وزملاؤه .Wright et al اعتقدوا أن المخاطية المعوية عند مرضى الداء الزلاقي تُنتِج خلايا في الخبايا كل ساعة أكثر من المخاطية الطبيعية بـ 6 مرات، وأن زمن الدورة الخلوية هو نصف الطبيعي وهذا ما يؤدي إلى خلايا متعددة وغير ناضجة[24].

إن الدليل الجزيئي يقترح أن الآلية المركزية لقصر الزغابات في الداء الزلاقي هو: التأثير السام على نضج الخلايا المعوية؛ الذي يؤدي إلى خلايا غير ناضجة كثيرة في الخبايا ومثل هذه الآلية قد تُفسِّر عديداً من الشذوذات النسيجية.

تزداد الخلوية في الصفيحة المخصُوصَة للأمعاء المصابة، ومعظم هذه الخلوية تتكون من الخلايا البلازمية واللمفاوية وكمية من الأضداد مثل: IgA وIgM وIgG التي تزداد من 2–6 أضعاف، وكما هو الحال في الحالة الطبيعة يكون IgA هو المسيطر[24]، ويمكن مُشَاهدة الخلايا العدلة والحمضات والبلازمية، وإن عدد الخلايا اللمفاوبة ضمن الطبقة الظهاؤية IELs يُقَاس دوماً لكل 100 خلية ظهارية (طبعاً تكون مُزدَادة بالداء الزلاقي غير المُعَالج)[8].

إنه في الأمعاء السليمة تكون الخلايا في المخاطية والصفيحة المخصُوصَة من النمط T ذات الواسم CD4 (مساعدة)، أما الخلابا اللمفاوية ضمن الطبقة الظهارية IELs فتكون من النمط CD8 (سامة).

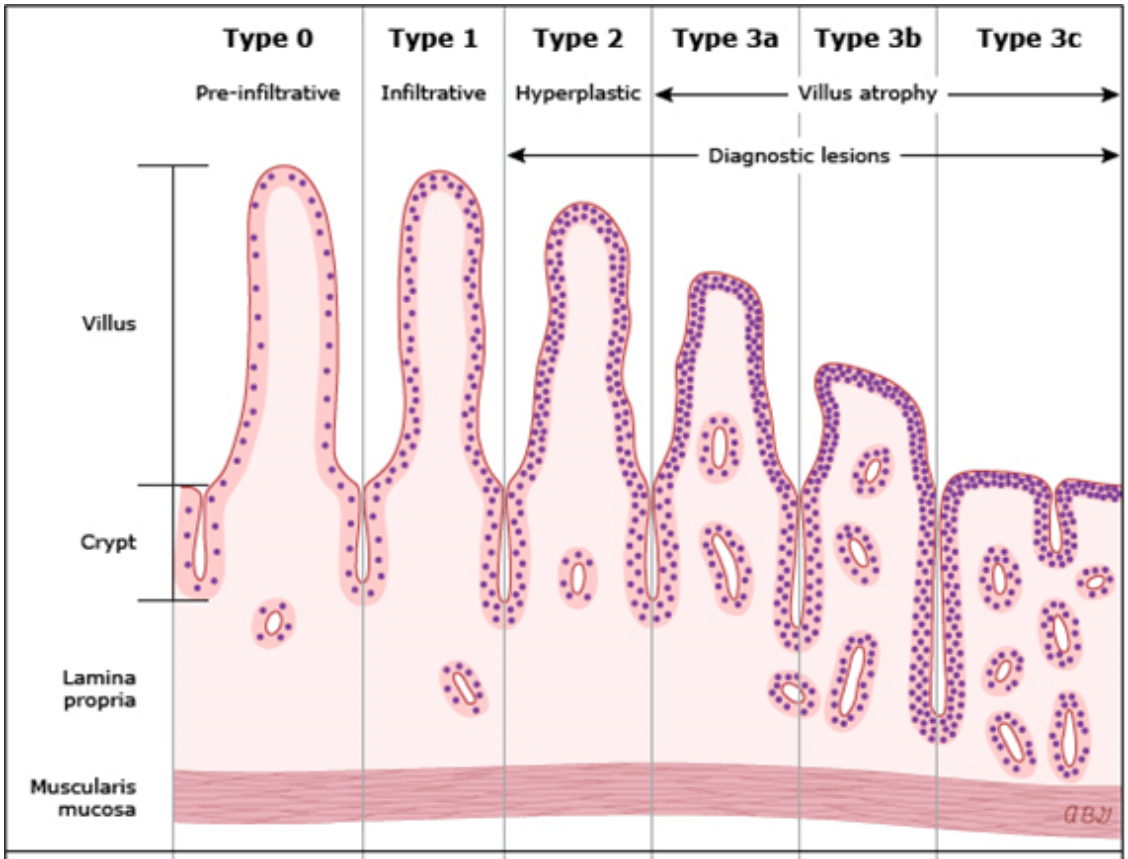
تم تشخيص الداء الزلاقي بناءً على معايير العالم مارش Marsh، حيث شُخِّصَ بوجود أعراض أو علامات موجهة مع الجمع بين نتائج خزعة العفج والأضداد المصلية كما يأتي[25]:

- ✓ Marsh 0–1: مع إيجابية tTG من نوع IgA أو إيجابية DGP-IgG مع إيجابية EMA-IgA.
- ✓ Marsh 2–3: مع إيجابية tTG من نوع IgA أو إيجابية DGP-IgG.

أما بالنسبة لمعايير Marsh لخزعة العفج أو الأمعاء الدقيقة: اعتُمِدَتْ معايير مارش للموجودات في خزعة مخاطية العفج المُوضَّحة في الشكل (1–1)[25]:

- Type 0: مخاطية طبيعية أو ما قبل الارتشاح اللمفاوي.
- Type 1: ارتشاح لمفاوي يالطبقة الظهارية >40 كرية بـ 100خلية ظهارية.

- Type 2: Type 1 + فرط تصنع الخبايا.
- Type 3: Type 2 + ضمور زغابي.
  - ✓ Type 3a: الضمور الزغابي خفيف.
  - ✓ Type 3b: الضمور الزغابي متوسط.
  - ✓ Type 3c: الضمور الزغابي التام[25].



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): يوضح تصنيف مارش لخزعة العفج[1]

عند المرضى غير المُعَالجين، فإن امتداد إصابة الأمعاء الدقيقة يختلف من مريض لآخر، وعندما تكون الإصابة محدودة، فإن القسم الأول غالباً ما يُصَاب، وقد لا يُصَاب القسم الأول ويُصَاب القسم البعيد من الأمعاء الدقيقة ولكن هذا غير شائع[8].

إن زيادة الخلايا IELs في الظهارية المعوية غير كافية لوحدها لوضع تشخيص نسيجي للداءالزلاقي،وهي غير نوعية/ ويمكن مشاهدتها في أمراض أخرى مثل:

1- فرط النمو الجرثومي.

2- التهاب العفج القرحي.

3- الإنتان بجرثومة الملتوية البوابية.

4- تناول مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

5- وفي أمراض مناعية أخرى.

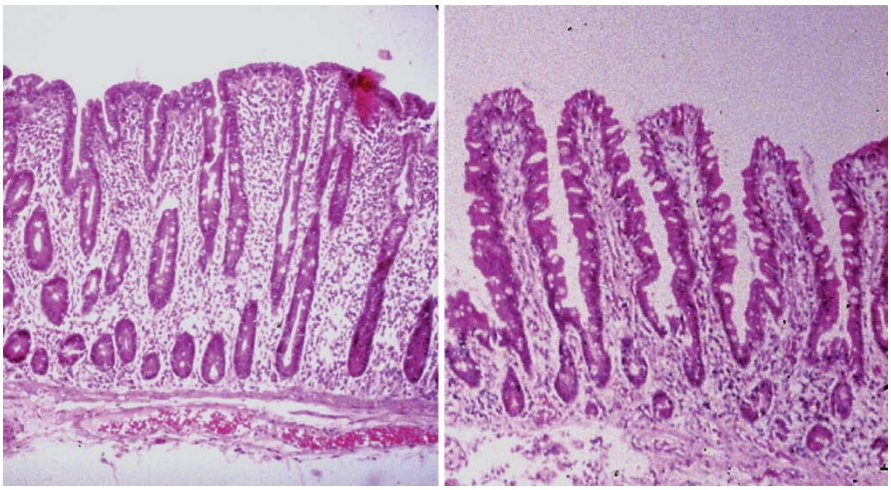
إنه لوضع تشخيص الداء الزلاقي يجب توفر كل من الآتي: قصر الزغابات، وفرط تكاثر الخبايا، وخلوية غير ناضجة بالخلايا السطحية، وزيادة الخلايا IELs في الطبقة الظهارية.

إن المعالجة بنظامٍ غذائي خال من الغلوتين يؤدي إلى تحسن ملحوظ بظهارية الأمعاء، فإن التركيب الخلوي للخلايا السطحية يتحسن أولاً غالباً خلال عدة أيام (النمط العمودي مع نوى قاعدية مع تشكل سطح امتصاص طبيعي يحل مكان الخلايا الشاذة، وتقلُّ الخلايا ضمن الظهارية المعوية وبالنتيجة تركيب الزغابات المعوية يعود للطبيعي، كما تتطاول الزغابات وتقصر الخبايا، وتقل الخلايا في الصفيحة المخصُوصَة).

إن مخاطية الأمعاء القاصية تتعافى تعافياً أسرع من من مخاطية الأمعاء الدانية[25,26]، وعند بعض المرضى قد يتطلب نظاماً غذائياً خالياً من الغلوتين لأشهر أو سنوات حتى تعود المخاطية إلى

الطبيعي **كما هو مُوضَّح في الشكل (1–2)**، وفي الحقيقة قد تبقى بعض الشذوذات والتي تكون بارزة أو خفيفة بسبب تناول الغلوتين تناولاً غير مقصود.

وأخيراً فإن المخاطية المعوية عند مرضى الداء الزلاقي غير المُعَالج يمكن أن تشابه نسيجياً المخاطية المتأذية بفعل طيفٍ واسع من الأذيات المعوية.



الشكل (1–2): توضح الصورة على يسار الشكل الضمور الزغابي والتغيرات الالتهابية في الداء الزلاقي غير المُعَالج، أما الصورة على يمين الشكل فتظهر تحسن الظهارية وعودتها للشكل الطبيعي بعد اتباع نظام غذائي خال من الغلوتين[1].

1–6– الآلية المرضية Pathogenesis:

إن تفاعل جزيئات البروتين غير المُنحَل بالماء (الغلوتين) الموجود في القمح مع مخاطية الأمعاء الدقيقة عند الأشخاص المستعدين يُشكِّل أساس الآلية المرضية في الداء الزلاقي.

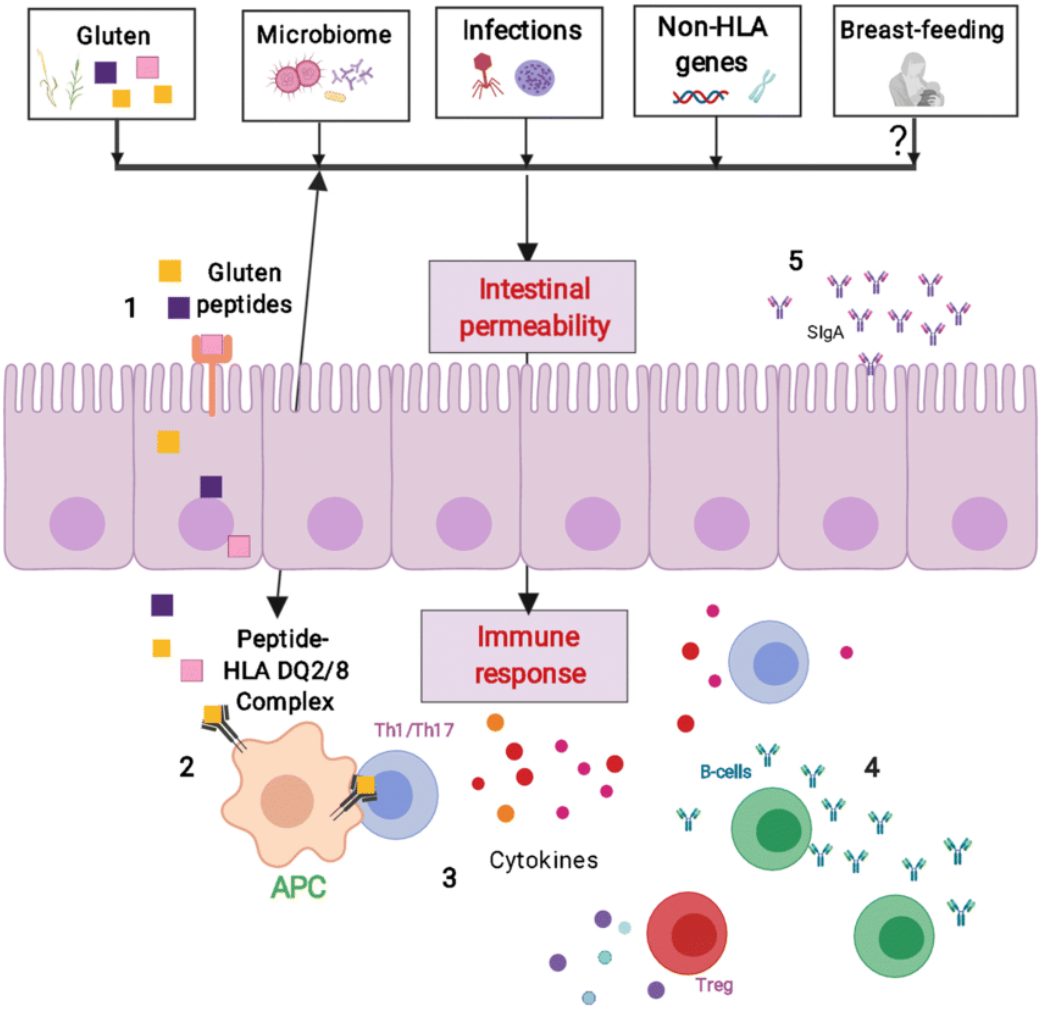
يُعَدُّ الداء الزلاقي من الأمراض المناعية المُثَارة بمؤرجات بيئية (غلياديين) عند الأفراد المستعدين وراثياً، وأن طيف الأعراض السريرية هو نتيجة لتداخل عوامل متعددة بيئية، وجينية، ومناعية، وكيف أن هذه العوامل تتحكم باختلاف تعبيرية المرض وتغيره من الكامن إلى السريري لا تزال غير معروفة.

1-6-1- العوامل البيئية Enviromental Factors:

- ❖ هو نمط من أنماط الأمراض المناعية المُثَارة بعوامل بيئية، في البداية يتم الهضم بالببسين والتربسين، ثم التجزئة حسب الحلولية، لنحصل على عدة جزيئات بروتينية محدودة من القمح تُعَدُّ مُستَضِدات في الداء الزلاقي.
- ❖ إن صف الغلوتين يضم كلاً من البرولامين والغلوتينين, وبالرغم من أن معظم الدراسات درست سمية البرولامين في الداء الزلاقي، فإن هنالك بيانات اقترحت أثر سمية الغلوتينين على الظهارية المعوية في الداء الزلاقي[27]، وإن العلاقة السمية بين أصناف الحبوب الرئيسة يمكن التنبؤ بها في الداء الزلاقي[28]، وإن حبوب القمح wheat، والجودار أو الشيلم rye، والشعير barley تعود إلى فئة تريتسيا Triticeae، والشوفان oat يعود إلى فئة أبربمفينين Aveneae، وبالرغم من الاختلاف الوراثي، فان البرولامين الموجود في الشوفان والشعير والقمح والجودار يعطي رد فعل مناعي متصالب بينها بسبب الأصل المشترك[29]، وإن الحبوب التي لا تُفعِّل المرض هي: الذرة، والأرز، والدخن، ونبات شبيه الذرة).
- ❖ يمكن تجزئة الغلياذين عبر الرحلان الكهربائي إلى أربعة أجزاء، وكل جزء يكون وزنه الجزيئي يتراوح ما بين 20–75 كيلو دالتون، وتختلف عن بعضها بشكل سلاسل عديدة الببتيد، وسُمِيَّتْ ألفا α، وبيتا β، وغاما γ، وإبسيلون δ، وكل منها يُعَدُّ ساماً بالنسبة لمرضى الداء الزلاقي[30]، وعُرِفَ تسلسل الأحماض الأمينية بالكامل لعدد من جزيئات الغلياذين والمتعلقة بالبرولامين في القمح[27]، ولقد حَدَّدَ العالم أندرسون وزملاؤه .Anderson et al جزئيات الببتيد منزوع الأمين DGP والمؤلف من 56–75 حمض أميني من α غلياذين، وهو ,يثير استجابة الخلايا التائية في الداء الزلاقي[13]، وإن الاستجابة المُعقَّدة والمتنوعة للخلايا التائية تجاه الغلياذين أعظم من

أن تُقدَّر مُسبَقاً، ويكن أن يستجيب المريض على كميات مختلفة لجزيئات الغلوتين، علاوةً على ذلك فإن تحرر tTG داخل الخلوي وإعطاء بروتينات الغلوتين منزوعة الأمين وتحريض استجابة الخلايا التائية هو نتيجة DGPs (ببتيد الغلوتين منزوع الأمين)، وفي أوساط الزرع الحية فإن الببتيدات الصنعية المؤلفة من الأحماض الأمينية 31–49 من α غليادين أثَّرتْ تأثيراً سمياً للظهارية وسبب الأذية لها عبر زيادة الخلايا داخل الظهارية، كما أن الببتيد من (31–49) لا يُفعِّل الخلايا التائية السّامة عند مرضى الداء الزلاقي في أوساط الزرع الصنعية، وتكون الأحماض الأمينية من (31–43) قابلة لتحريض الخلايا التائية السامة CD4 المحيطية عند مرضى الداء الزلاقي مُسبِّبَة تموت الخلايا الظهارية ومُفعِلَة الخلايا البالعة، لذا اقترح أثر مشابه للآلية الإمراضية[31].

- رأى العالم جيانفراني وزملاءه .Gianfrani et al [32] أن α غليادين المؤلفة من الأحماض الأمينية (123–132) تُسبِّب تحفيز الخلايا التائية CD8 عند مرضى الداء الزلاقي وترافق الفعالية السمّية، على العكس من ذلك فإن الببتيد المؤلف من الأحماض الأمينية (57–68) له أثر في تحفيز الاستجابة من خلال تحفيز الخلايا التائية بالأمعاء في الأوساط الحية،، ولكن لا يظهر له أثر سمي مباشر على مخاطية الأمعاء للمرضى في أوساط الزرع الصنعية[33]، **كما هو مُوضَّح في الشكل (1–3).**



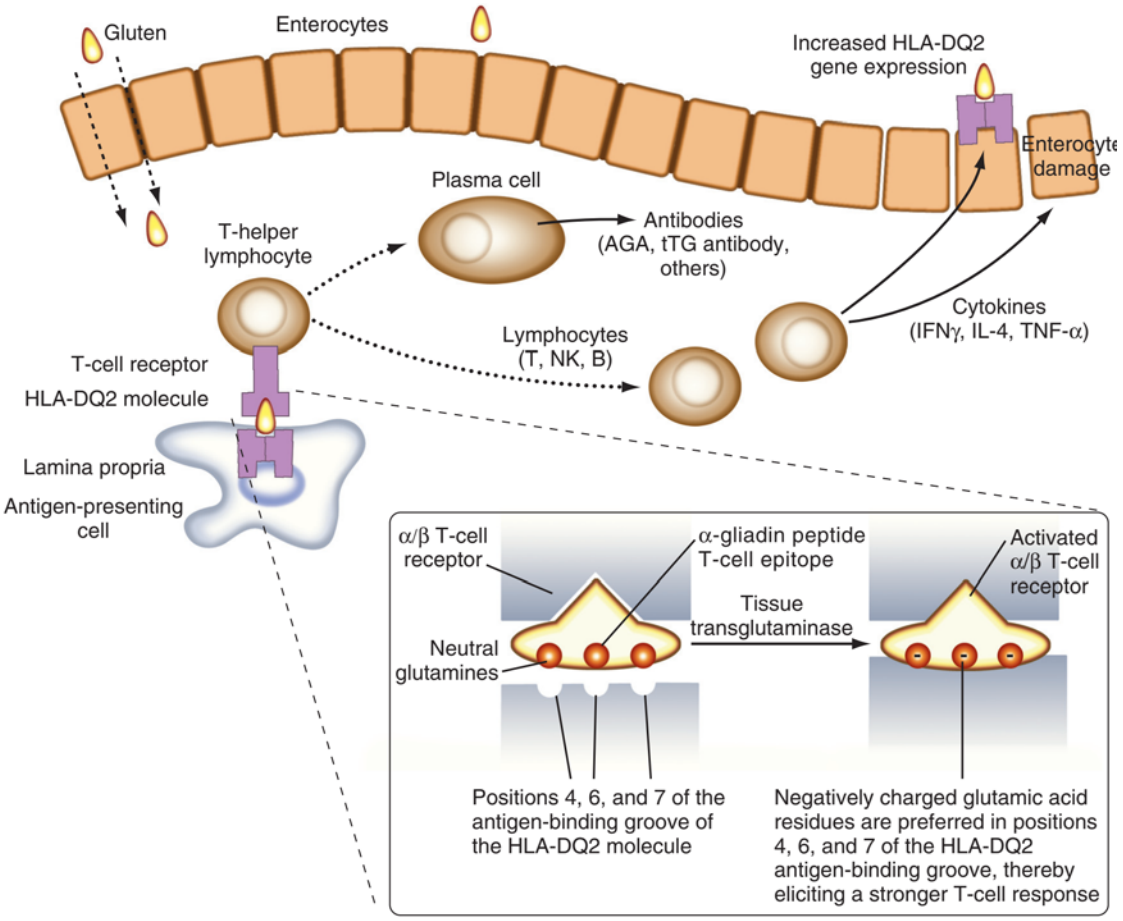
الشكل (1–3): يوضح العوامل البيئية المؤهبة للداء الزلاقي[1].

1–6–2– العوامل الجينية Genetic Factors:

- إن الدراسات العائلية والتي بحثت في حدوث حالات متكررة للداء الزلاقي العائلي أشارت إلى أن حدوث داء زلاقي يتراوح بين 8–18%عند أقارب الدرجة الأولى وترتفع إلى 70% عند التوائم وحيدة الأمشاج[34].
- إن فهمنا للاستعداد الجيني بدأ عند ملاحظة حدوث الداء الزلاقي مع الزمرة النسيجية HLA-DQ2، فإن جزيئات HLA الصف الثاني هي أغشية سكرية ثنائية (سلسلة α وß)، وتُقسَم إلى ثلاثة تحت صفوف: DR، وDQ، وDP، وتُرمَّز بـ HLA الصف الثاني على الصبغي 6p

ولقد وُجِدَتْ العلاقة المهمة مع الاستعداد الجيني من خلال عزل لمفاويات تائية نوعية مُحرَّضة بالغليادين من مخاطية الأمعاء لمرضى الداء الزلاقي ذوي الزمرة HLA-DQ2 [10,36]، فوُجِدَتْ الزمرة النسيجية HLA-DQ2 عند أكثر من 90% من الأشخاص المُصَابين بالداء الزلاقي مقارنةً مع 35% من عموم البشر، لذلك فإنه في بعض الحالات تنميط الجزيء molecule عند مرضى الداء الزلاقي ربما يساعد أيضاً في التشخيص، كما حُدِّدَ تأثير الجين أيضاً فالشخص متماثل الزيجوت DQ2 أكثر عرضةً للإصابة بالداء الزلاقي من متخالف الزيجوت.

- ❖ من المعروف حالياً أنه بعد امتصاص الغلوتين؛ فإن الخلايا المُقدِّمة للمُستَضِد (ربما الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة dentritic cells) إلى مستقبلات HLA-DQ2 أو HLA-DQ8؛ ويوجد أخدود لتثبيت ببتيد الغليادين على الشعبة α، وهذا ما يؤدي إلى تحسس اللمفاويات التائية؛ وهذه اللمفاويات تفعل الخلايا اللمفاوية B لإنتاج الأضداد والخلايا التائية الأخرى لإنتاج السيتوكينات (IL4,IL5,IL6,IL16,TNF) والعامل المُنمِّي TGF-B [37]، وهذه السيتوكينات لا تؤذي الخلايا المعوية فقط؛ ولكن أيضاً تُغُيِّر السطح اللمعي للخلايا الظهارية ليصبح مُستَضِداً يُحسِّس اللمفاويات[38]، **كما هو مُوضَّح في الشكل (1–4)**.



الشكل (1–4): يوضح العوامل الجينية المؤهبة للداء الزلاقي[1].

1–6–3– العوامل المناعية Imuune Factors:

- ❖ هنالك دليل جوهري على تورط المناعة الخلوية والخلطية في الآلية المرضية للداء الزلاقي؛ فإن كمية الأضداد المنتجة من الخلايا البائية في الصفيحة المخصُوصَة للأمعاء المصابة في الداء الزلاقي تبلغ حوالي 2–6 أضعاف[39]؛ إضافة لوجود أضداد IgA,IgG خاصةً للغليادين في المصل.
- ❖ إن تكرار ارتفاع الأضداد IgA,IgG,DGP عند الشواهد منخفض جداً عامةً، وذلك يعكس انعكاساً مُحتَمَلاً أثر المُستَضِد DGPs في الآلية المرضية للداء الزلاقي[13,40,41].

- ❖ هنالك عديداً من المرضى المُصَابين لديهم ارتفاع بالأضداد تجاه بروتينات أخرى مثل B لاكتوغلوبيولين، كازئين، البومين، ومن غير الواضح فيم إذا كان ذلك انعكاساً لاستعداد مناعي شاذ تجاه مُستَضِدات طعامية عند مرضى الداء الزلاقي أو تعرض جهازي زائد لهذه البروتينات بسبب زيادة نفوذية الأمعاء الدقيقة.
- ❖ إن أضداد الغمد العضلي من النمط IgA (الأنسجة الضامة البانية حول العضلات الملساء) من العوامل المناعية الممرضة في الداء الزلاقي ونادرة في غياب المرض، ومن المعروف الآن أنه هنالك مُستَضِدات موجودة داخل الغمد العضلي وهوأنزيم tTG [42].
- ❖ إن الغليادين يعمل كركيزة لمعظم الأنزيمات داخل الخلوية المعتمدة على الكالسيوم في كل مكان، وظهر ذلك ظهوراً جليّاً أن tTG يعمل مفتاحاً لإزالة أمين الغلوتامين في الغليادين وتحويلها إلى حمض غلوتاميك سلبي الشحنة؛ والذي يفضل المواقع 4–6–7 من المُستَضِدات غير البروتينية لسلسلة HLA-DQ2، وبهذه الطريقة تُقدَّم المُستَضِدات، لذلك فإن تحويل الغليادين المتواسط بـ tTG لتوليد DGP يلعب دوراً محورياً في توليد استجابة قوية بواسطة الخلايا التائية الخاصةً بالظهارية[43].
- ❖ هنالك عديد من الأدلة تدعم التداخل بين التكيف المناعي بوصف استجابة من قبل خلايا ذاكرة نوعية من النمط T لببتيدات الغلوتين، ومشاركة أقل من قبل المناعة الفطرية، فإن عديداً من الخلايا تكون مُفعَّلة في مخاطية الأمعاء الدقيقة عند المرضى غير المُعَالجين، وتُطلِق وسائط التهابية مثل: IL6,IL2,TNF,INF,TGF-β [37].
- ❖ إن اللمفاويات المُفعَّلة من نمط CD4 تكون وافرة في الصفيحة المخصُوصَة للأمعاء الدقيقة [44], وبالمقابل فان الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية التي توجد بأعدادٍ ضخمة في الداء الزلاقي غير المُعَالج يسيطر عليها الخلايا التائية من النمط CD8، وهنالك عكس لخلايا الذاكرة T

البادئة؛ ويُلَاحظ بوجود تعبيرية عالية لـ CD45 في مخاطية الأمعاء للمرضى غير المُعَالجين[45].

- ❖ إنه عند الأصحاء فإن أكثر من 90% من الخلايا داخل الظهارية تُظهِر تعبيرية لـ T (TCR) cell receptorα وβ؛ بينما التعبيرية لـ TCR γ وتتا (θ) للخلايا اللمفاوية داخل الظهارية عند المرضى غير المُعَالجين تزداد بمقدار 6 أضعاف وتُعَدُّ علامة واسمة للمرضى[46]، وإن هذه اللمفاويات البائية تختلف عن المُستَضِدات الجرثومية والبروتينات غير المُعَالجة المتعلقة بالشدّة تُظهِر كحواجز دفاعية فعَّالة ربما تحمي المخاطية من التعرض المزمن للغلوتين عند الأشخاص المُتحمِّلين للغلوتين من خلال إفراز IL4 الذي يُثبِّط TH1 بدلاً من تفعيل TH2، وهذا ما يُشَاهدعند المرضى الموضوعين على نظام غذائي خالي الغلوتين، وهذا ما يقترح عدم عودة امتصاص الغلوتين مرةً أخرى.
- ❖ إن الدراسات تقترح أن IL5 ربما يُسهِم إسهاماً مفتاحياً بالربط بين الاستجابة عبر المناعة الفطرية والتكيف المناعي في الآلية المرضية للداء الزلاقي[31,47,48]، وإنه في الاستجابة لببتيد الغليادين، فإن IL5 يُنظِّم استجابة الخلايا CD4 في الصفيحة المخصُوصَة، وأيضاً إمكانية إيذاء الخلايا الظهارية إيذاءً مباشراً عبر تحفيز الخلايا داخل الظهارية بإطلاق الوسيط الالتهابي TNF γ [48].

1-7- التظاهرات السريرية Clinical Features:

وصف العالم صموئيل جي وزملاءه Samuel Gee السير الكلاسيكي للمرض الذي ضم طيفاً واسعاً من التظاهرات السريرية[4]، وهذا الوصف المبهر على كل حال غير معتاد حالياً.

في العالم الغربي وعلى الرغم من أن بعض المرضى قد يتظاهر لديهم المرض تظاهراً شديداً فإن معظمهم ليس لديه أي أعراض عند التشخيص، وهنالك حالات ربما تُكتَشف عند إجراء مسح للمرض عند أقارب المريض أو مسح للمرضى مع اضطرابات مرافقة مثل: الداء السكري النمط الأول، أمراض الدرق المناعية، متلازمة داون، والاضطرابات الدموية المُكتَشفة صدفةً مثل: فقر الدم بعوز الحديد، أو الاضطرابات الكيماوية الحيوية (ارتفاع بالأنزيمات الكبدية).

1-7-1- التظاهرات السريرية عند الاطفال Childhood Presentation:

إن التظاهرات الكلاسيكية للداء الزلاقي عند الرضع هي: إسهال، إسهال دهني، مغص بطني متقطع، والمرض يمكن أن يحدث بأي عمر بعد إدخال الحبوب إلى النظام الغذائي وخصوصاً في مرحلة الطفولة المبكرة.

تقليداً يكون لدى الطفل فشل بالنمو. وفتور. وهيوجية، وضعف عضلي، ونقص مقوية، وتوسع بالبطن، وإسهال مائي أو إمساك امتقطع

قد يكون التشخيص صعباً عندما تكون التظاهرات المعوية أقل بروزاً.

يمكن أن يُوضَع بالحسبان الحساسية للغلوتين عند الأطفال المُصَابين بقصر القامة أو فشل النمو؛ حتى بدون أعراض أخرى تقترح الأذية المعوية، وبمجرد وضع الطفل على نظام غذائي خال من الغلوتين FGD سيحدث تحسن في مخطط النمو للطفل[49].

إن الأعواز الغذائية وخاصةً فقر الدم عرض مهم وخاصةً عند الأطفال الأكبر، ومع التشخيص المبكر أصبح الرخد السريري clinical ricket من الاختلاطات قليلة الشيوع.

يمكن أن يحدث عند الأطفال هجوع عفوي ومُؤَقَّتْ للأعراض خلال مرحلة المراهقة، ولكن ذلك غير شائع في حال بدء المرض بمرحلة اليُفَّع.

هنالك نقاش مستمر حول لماذا يمكن أن يُشخَّص داء زلاقي لاحقاً حتى بوجود أعراض وعلامات سريرية أخف مما كان بالسابق، ولقد اقترحت عدة دراسات أن الإرضاع الوالدي ربما يُؤخِّر تأخيراً ملحوظاً بدء الأعراض[50,51]، ولكن ليس كل الدراسات تدعم هذا المقترح[52].

في دراسة على الأطفال عاليي الخطورة فإن تقديم الغلوتين إلى غذاء الطفل خلال الـ 3 أشهر الأولى أو بعد الـ 7 أشهر من الولادة ترافق مع زيادة مهمة في الخطورة لحدوث الداء الزلاقي بالمقارنة عند إدخاله للغذاء بعمر 4–6 أشهر[35].

1-7-2- التظاهرات السريرية عند البالغين Adulthood Presentation:

عُدَّ في السابق أن الداء الزلاقي من أمراض الطفولة، ولكن حالياً يُوضَع التشخيص وضعاً متزايداً عند البالغين، وعامةً فإن متوسط عمر التظاهر 45 سنة.

لقد تغيَّرت الأعراض السريرية أيضاً خلال الخمس سنوات الماضية، وحالياً يُوصَف الإسهال وصفاً أقل اعتياداً.

إن عديداً من المرضى يكون لديهم مشعر كتلة الجسم BMI طبيعياً، فلقد لُوحِظَ في دراسة أن 21% من الحالات الجديدة المُشخَّصة عند البالغين كانت زائدة الوزن، إضافة إلى أن 12% كُشِفَ لديهم بدانة، وكانت الأعراض غير المرتبطة بالجراحة والتي تُسبِّب إفراغاً معدياً سريعاً، أو وجود مرض نموذجي عند أقارب المريض غير العرضيين، يقترح أن يكون لديهم داء زلاقي صامت لبعض الوقت، وجزء منهم لديه قصر قامة، أو قصة سريرية تتوافق مع داء زلاقي غير مُلَاحظ بالطفولة، وعند عديد منهم على كل حال لا يوجد أي شيء يقترح مرض سابق، ومن الممكن حدوث داء زلاقي لأول مرة عند البالغين، ولقد لُوحِظَ أن الداء الزلاقي بدأ يُشخَّص تشخيصاً متزايداً في الأعمار المتقدمة وتقريباً 25% من الحالات تُشخَّص بعمرٍ أكبر من 65 سنة[53].

1-7-3- التظاهرات الهضمية GI Features:

تختلف التظاهرات السريرية للداء الزلاقي من مريضٍ لآخر، وذلك لأن معظم الأعراض السريرية ناتجة عن سوء امتصاص الأمعاء، وهي غير نوعية للداء الزلاقي، ويمكن مُشاهَدتها في أمراض سوء الامتصاص الأخرى، فهنالك عديد من المرضى البالغين يكون لديهم تظاهرات معدية مثل: إسهال مائي، وإسهال دهني، وانتفاخ بالبطن، وغازات، ونقص وزن، وإن الإسهال يكون على شكل هجمات أكثر ما يكون ستمراً، ليلياً، أو بالصباح الباكر، والإسهال يأتي بعد الوجبات.

من الممكن أن يحدث لدى المرضى الذين لديهم داء منتشر أكثر من 10 مرات إسهال باليوم، والإسهال الدهني غالباً ما يكون غائباً عند المرضى مع الداء المُحدَّد بالجزء القريب من الأمعاء الدقيقة.

هنالك عدة عوامل تسهِم بحدوث الإسهال عند مرضى الداء الزلاقي، ولُوحظَ أن أسمولولية البراز وحجمه الواصلة للكولون تكون مزدادة[54]، إضافة إلى إطلاق دسم بكثرة إلى الكولون بسبب أكسدة الحموض الدسمة بفعل البكتيريا والتي تزيد من الإسهال، كما أن الشوارد أيضاً تُفرَز إلى اللمعة أكثر مما تُمتَص.

تتأذى اللمعة تأذياً أكبر في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة عند المرضى العرضيين، وهذا الإفراز يُسهِم بزيادة السوائل داخل اللمعة في الأمعاء، ويُؤثِّر على إفراز الصفراء والإفرازات البنكرياسية، وبالتالي قلة الهضم داخل اللمعة[55]، كما لُوحِظَ وجود تغير في إفراز بقية الببتيدات المعوية، ومن شأن ذلك أن يُسهِم في الإسهال، وأخيراً في حال كان المرض ممتداً للدقاق فإن المرضى سيتعرضون إلى التأثير المباشر لسوء امتصاص الأملاح الصفراوية على الكولون[54].

تعتمد شدة نقص الوزن على شدة المرض، وامتداد الإصابة بالأمعاء الدقيقة، وقدرة المريض على تعويض سوء الامتصاص بزيادة المدخول الطعامي، وإن بعض المرضى مع سوء امتصاص لديهم شهية

جيدة ووزن طبيعي أو نقص خفيف بالوزن، ونادراً ما يُلَاحَظ في المرض الشديد وجود قهم مرافق، ونقص وزن سريع، وعند هكذا مرضى واهنين ناقصي الوزن ربما نلاحظ وجود احتباس في السوائل العائد لنقص البروتين.

إن التعب والكسل شائع حتى بغياب فقر الدم، وعامةً فإن نقص البوتاسيوم الشديد بسبب الفقد اللمعي يسبب ضعفاً عضلياً شديداً.

غياب الارتياح البطني وخاصةً انتفاخ البطن (الشائع كثيراً) قد يوجه نحو تشخيص خاطىء لتناذر الأمعاء الهيوجة، وبسبب الصعوبة في تمييز الداء الزلاقي ذي التظاهرات الهضمية الخفيفة عن تناذر الأمعاء الهيوجة فإنه في هذه الحالة نلجأ لإجراء تحليل الأضداد: tTG أو EMA، ويجب أن تُجرَى لمرض تناذر الأمعاء الهيوجة مع سيطرة الإسهال[56].

يمكن أن يحدث ألم بطني شديد (وهو غير وصفي للداء الزلاقي غير المختلط)، وفي حال حدوثه فإنه يمكن أن يؤدي لحدوث اختلاطات مثل انغلاف الأمعاء أو التهاب الصائم القرحي أو لمفوما الأمعاء.

إن توسع البطن بسبب وجود كمية كبيرة من الغازات كريهة الرائحة اختلاط شائع، وعامةً فإن الغثيان والإقياء غير شائع بالداء الزلاقي غير المختلط، كما يمكن مصادفة قلس حامضي معدي مريئي والذي يمكن أن يتحسن باتباع نظام غذائي خال من الغلوتين[57].

إن القلاع الفموي الشديد والناكس يمكن أن يُصَادف أيضاً، ويتحسَّن بالنظام الغذائي السابق[58]، وإن هجمات الداء الزلاقي نادراً ما تكون خطيرة ومهددة للحياة.

عند وجود داء زلاقي غير مُعَالج وشديد عند الأطفال والبالغين فإنه يمكن أن يتظاهر الداء الزلاقي بإسهال غزير يُسبِّب تجفافاً، واضطراباً استقلابياً، وقصوراً كلوياً، وفي بعض الحالات قلة ثبات بالحالة الهيموديناميكية[59].

إن التشخيص المبكر للداء الزلاقي مهم، وإن معالجة هجمة الداء الزلاقي Celiac Crisis في المرض الغير مستجيب على حمية الداء الزلاقي تتضمن سوائل وريدية مع ستيروئيدات مع/بدون تغذية وريدية كاملة، وإن المرضى إجمالاً يبدون تحسناً باتباع النظام الغذائي خال من الغلوتين.

1-7-4- التظاهرات خارج هضمية Extraintestinal Features:

بالنسبة لمرضى الداء الزلاقي والمتقدمين بالعمر فإن المرض يميل للتظاهر عندهم بأعراض لا تشير مباشرةً لوجود إصابة في السبيل الهضمي،وهذه الأعراض ناتجة عن سوء امتصاص المغذيات، التي يمكن أن تصيب كل أعضاء الجسم كما هو موضح بالجدول التالي:

الجدول (1-1): يوضح التظاهرات خارج الهضمية في الداء الزلاقي[1]		
	التظاهرات	السبب المُحتَمَل
الجلدية	- الفرفريات. - الوذمة. - التهاب الجلد الحلئي الشكل. - فرط التقرن الجريبي والتهاب الجلد.	- عوز فيتامين K، ونادراً نقص الصفيحات. - نقص البروتينات. - جلدي مناعي ذاتي (نمط ثالث). - سوء امتصاص فيتامين A و B المركبة.
الغدية	- انقطاع الطمث، نقص الخصوبة، عنانة. - فرط نشاط جارات الدرق الثانوي	- سوء تغذية، سوء وظيفة وطائية في الغدة النخامية، سوء مناعي. - سوء امتصاص الكالسيوم مع/بدون سوء امتصاص فيتامين D.
الدموية	- فقر دم. - نزوف. - زيادة صفيحات، أجسام هول وجوي.	- عوز الحديد، فوليك، بيرودوكسين،B12. - عوز فيتامين K . - نقص نشاط الطحال Hyposlenism.
الكبدية	- ارتفاع الأنزيمات الكبدية. - التهاب كبد مناعي ذاتي	- التهاب كبد لمفاوي. - مناعية ذاتية.
العضلية	- ضمور عضلي. - تكزز. - ضعف عضلي.	- سوء التغذية الناتج عن سوء الامتصاص. - سوء امتصاص الكالسيوم وفيتامين D مع/بدون المغنيزيوم. - ضمور عضلي عام، نقص البوتاسيوم.

العصبية	**-اعتلال أعصاب محيطية.** **- رنح.** **-آفات مزيلة للنخاعين والجهاز العصبي المركزي.** **-اختلاجات.**	**- عوز فيتامين B12، الثيامين، اضطراب عصبي مناعي.** **- أذية العمود الخلفي الشوكي والمخيخ.** **- اضطراب عصبي مناعي.** **- غير معروف.**
الهيكلية	**- نقص تعظم، تلين عظام، هشاشية عظام.** **- اعتلال عظمي مفصلي.** **- كسور مرضية.**	**- سوء امتصاص الكالسيوم وفيتامين D،، فرط نشاط جارات درق ثانوي.** **- غير معروف.** **- نقص تعظم وهشاشية عظم.**

1-8- الفحص السريري Physical Examination:

تختلف الموجودات السريرية مثل الأعراض بين مرضى الداء الزلاقي، ففي المرض الخفيف غالباً ما يكون الفحص السريري طبيعياً، أما في المرض الشديد فالموجودات السريرية غير الطبيعية فتعود إلى سوء الامتصاص، ولذلك تكون غير نوعية للداء الزلاقي.

إن فشل النمو يحدث حدوثاً شائعاً عند الأطفال، ولكن عند وضعهم على نظام غذائي خال من الغلوتين قبل البلوغ فإنه يمكن أن يحدث نمو تعويضي يؤدي إلى الوصول إلى طول مُحتَمَل عند البالغ.

إن الأشخاص المُصَابين بالداء الزلاقي لديهم قصر قامة أقل بـ 3 إنشات بالمقارنة مع أقرانهم، ولكن يمكن مُشَاهدة مرضى طوال القامة عند الأشخاص المُصَابين بالداء الزلاقي، وقد يتجاوز طولهم أكثر من 6 أقدام، وهذا لا يَستَبعِد التشخيص، كما يمكن ملاحظة عودة كسب الوزن عند اتباع نظام غذائي خال من الغلوتين[60].

كما يمكن أيضاً أن يُصادَف تعجر الأصابع تعجراً شائعاً، وكذلك تقعر الأظافر الذي ربما يكون نتيجة فقر الدم المديد بعوز الحديد، وربما يوجد وذمة انطباعية بالطرفين السفليين التي تكون ثانوية لنقص البروتين.

يمكن أن يحدث هبوط الضغط بسبب نقص السوائل والشوارد، ويمكن أن يحدث جفاف بالجلد ونقص مرونته بفعل التجفاف، كما يمكن أن يحدث عامةً ارتفاع خفيف بدرجة حرارة الجسم مرافق لفقر الدم في الداء غير المُعَالج، ولكن وجود ارتفاع مهم بدرجة الحرارة قد يدل على الإنتان أو الخباثة وخاصةً احتمال وجود إصابة باللمفوما.

كما يمكن ملاحظة زيادة بتصبغ الجلد في الأشخاص المريضين بشدة، إضافة لوجود التهاب الجلد حلئي الشكل، كما يمكن وجود طفح فرفري عفوي بسبب نقص البروثرومبين، ويمكن أءضاً مصادفة فرط تقرن جريبي بسبب عوز فيتامين A والشحوب بسبب فقر الدم.

ويمكن بفحص الفم ملاحظة: التهاب قلاعي الشكل، التهاب زوايا الفم، التهاب اللسان مع نقص الحليمات الذوقية، والتهاب اللثة وهو شائع أيضاً[61]، وفي الحالات الشديدة يمكن ملاحظة تطبل بالبطن مع توسع بسبب توسع العرى المعوية بالسوائل والغازات.

إن الضخامة الكبدية والمضض البطني غير شائع، ولكن يمكن وجود حبن عند المرضى مع نقص بروتين شديد، كما أن خامة العقد اللمفاوية غير شائع إلا في حال وجود اختلاطات (مثل اللمفوما).

يمكن ملاحظة بفحص الأطراف نقص بالإحساسات المحيطية مثل: حس اللمس، وحس الوضعة، وذلك بسبب اعتلال الأعصاب المحيطية؛ ونادراً بسبب آفات مزيلة للنخاع بالحبل الشوكي، كما أنه في الاعتلالات الشديدة يمكن أن تنقص أو تغيب المنعكسات الوترية العميقة.

في حالات العوز الشديد للكالسيوم والمغنيزيوم يمكن ملاحظة: علامة شفوستيك أو تروسو، وعند هؤلاء المرضى يمكن أن يوجد آلام عظمية بسبب هشاشية العظام وخاصةً بوجود كسور فقرية انهدامية أو كسور أخرى.

1-9- التشخيص Diagnosis:

إن الموجودات المخبرية في الداء الزلاقي تختلف حسب شدة المرض وامتداده مثل الأعراض والعلامات، كما أن الفحوص المصلية النوعية للداء الزلاقي مثل: IgA، وDGP، وIgA EMA، وtTG، وخزعة الأمعاء الدقيقة هي الأكثر ثقةً في تشخيص الداء الزلاقي.

إن فحص البراز والتحاليل الدموية والشعاعية ربما تكون غير طبيعية، ولكنها نادراً ما تكون نوعية للتشخيص؛ لأن هذه الموجودات متشابهة في بقية أسواء الامتصاص.

كما أن فحص الزمر النسيجية HLA-DQ2\DQ8 ربما تساعد في استبعاد الداء الزلاقي في حالات سريرية مشابهة[62,63].

1-9-1- الاختبارات المصلية Serology:

في الممارسة السريرية الحالية هنالك عديد من الدراسات المصلية التي تساعد في التشخيص، والفحص الوحيد والأكثر فائدةً في تشخيص الداء الزلاقي ومراقبته هو: tTG، وIgA، وإن التراص المُعتَمِد على DGP أيضاً أثبت أثراً جيداً في التشخيص[13,40,41]، وإن أضداد الغليادين المُوجّهة ضد مُستَضِد الغليادين غير نوعية ويجب أن تُستَبعَد من التحاليل.

إن القيمة التنبؤية لهذه التحاليل تعتمد على انتشار المرض وشدته، ففي دراسة شملت 104 مرضى داء زلاقي مُثبَت بالخزعة النسيجية كانت حساسية EMA، وIgA 100%عندما كان هنالك ضمور كامل؛ و31% عندما كان هنالك ضمور جزئي[64].

1-9-2- أضداد غمد الليف العضلي من نمط الغلوبيولين المناعي IgA

Immunoglobulin A Endomysial Antibody IgA EMA:

وهي ترتبط بالنسيج الضام والذي هو غمد الليف العضلي (غمد الليف العضلي: وهو ما يحيط بالخلايا العضلية الملساء مُعطِياً مظهراً محيطياً يكشفه الومضان المناعي غير المباشر)[42]، وإن المُستَضِد المُستَهدف والذي حُدِّدَ على أنه tTG، والنتيجة تكون إيجابية أو سلبية لأنه حتى القيم الصغيرة من الضد IgA EMA تُعَدُّ عالية النوعية للداء الزلاقي، فإن الحساسية ≤ 90%، والنوعية 100% في الداء الزلاقي غير المُعَالج[42,65]. ويتناقص مستوى الأضداد عند اتباع نظام غذائي خال من الغلوتين، ويصبح سلبياً عند الأفراد المعالجين، وإن هذا الاختبار أقل استخداماً من tTG وذلك لأن تقنيته أكثر كلفة وتحتاج خبرة أكثر.

1-9-3- أضداد ناقلة الأمين النسيجية

Tissue Transglutaminase Antibodies (tTG):

لقد عُدَّت EMA نمطاً ثانياً لـ tTG، وهنالك نمط أول تختلف بالتركيب والنشاط الأنزيمي، وهو متورط بالداء الزلاقي، أما النمط الثالث فيُسهِم في التهاب الجلد حلئي الشكل، والنمط السادس متورط في الاختلاطات العصبية المرافقة للداء الزلاقي.

إن طريقة الادمصاص المناعية الأنزيمية ELISA، والتي تَستَخدِم tTG البشري تُفضَّل على تلك التي تَستَخدِم المُشتَق الخنزيري÷، فإن المُستَضِد البشري أكثر نوعية[66,67].

إن الطريقة التي تَستَخدِم المُشتَق الخنزيري تميل لأن تعطي إيجابية كاذبة في الأمراض المناعية، وأمراض الكبد، وقصور القلب، والداء المعوي الالتهابي.

إن الإيجابية الكاذبة لأضداد IgA من tTG البشري غير مُحتَمَلة (وخاصةً بالقيم العالية)، وفي حال توافقها مع خزعة طبيعية للأمعاء فمن المُحتَمَل أن تدل على داء كامن، فبالرغم من فائدة IgG من

tTG عند مرضى عوز IgA فحساسيته ليست كحساسية فإنها ليست كنوعية أضداد IgG DGP [68].

1-9-4- أضداد الغليادين منزوع الأمين Deamidated Gliadin Antibody (DGP):

يُعرَّف نازع كاتلاز tTG بالببتيد غليادين منزوع الأمين، وهذا يزيد ارتباط الغليادين إلى أخدود مُستَضِد DQ2، وبالتالي زيادة السمية[13]، وبالاستناد إلى هذه المعلومة فإنه تطور استخدام DGP؛ والتي تعمل مُستَضِد غليادين مُعدِّلاً لـ tTG، وحساسيتها تقارب حساسية tTG [40,41].

إن نوعية إيجابية أضداد DGP أكثر من نوعية أضداد الغليادين، وبشكلٍ مُحتَمَل فإنه يقترح أن الداء الزلاقي المترافق مع أضداد الغليادين يُميِّز بوجود DGP، بينما وجود أضداد الغليادين في الأشخاص الذين ليس لديهم داء زلاقي يُميِّز بوجود ببتيدات أخرى أقل نوعية للمرض.

لقد لُوحِظَ زيادة باستخدام اختبار الـ DGP، وهذا الاختبار يمكن أن يستَبْعِد أو يَؤكِّد وجود المرض عند الأشخاص الذين تعطي خزعة الأمعاء لديهم مظاهر تتوافق مع المرض ولكن مع سلبية tTGمثلاً.

في حالات عوز IgA يمكن أن نستخدم DGP-IgG، وأيضاً عند الأشخاص مع إيجابية أضداد الغليادين وسلبية tTG [63,68].

إن مستوى أضداد DGP تتناقص عند اتباع نظام غذائي خال من الغلوتين، كما هو الحال بالنسبة لأضداد الغلوتين وtTG [40,69]، وهنالك حالة أثارت كثيراً من الجدل حول استخدام DGP ألا وهو استخدامه مع tTG لتاكيد أو استبعاد الداء الزلاقي بدون خزعة أمعاء دقيقة.

إن المستوى المصلي لـ DGP-IgA أو DGP-IgG يرتفع عند المرضى غير المُعَالجين.

إن لاختبار أضداد الغليادين حساسية متوسطة ونوعية أقل من EMA، وtTG [70]، ولذلك فالإيجابية الكاذبة لهذه الاختبارات شائعة، ومن هنا فإن اختبار أضداد الغليادين لم يَعُدْ يُستَخدم في الشخيص البدئي للداء الزلاقي غير المُعَالج، وإن فحص tTG هو المُفضَّل[63].

الجدول (1-2): يوضح الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية للاختبارات المصلية عند المرضى غير المُعَالجين[1]

الاختبار المصلي	الحساسية%	النوعية%	القيمة التنبؤية الإيجابية%	القيمة التنبؤية السلبية%
IgA tTG ELISA بشري	%98-95	%95-94	%95-91	%98-96
IgA tTG ELISA بشري	%100-95	%100-97	%95-80	%100
EMA	%98-85	%100-97	%100-98	%95-80
أضداد IgA DGP	%90-75	%95-82	%100-28	%100-65
أضداد IgG DGP	%85-69	%90-73	%95-20	%88-41

1-9-5- التطبيقات السريرية للاختبارات المصلية Clinical Application of Serologic Tests:

تُستَخدم لتقييم المرضى الذين يُتوقَّع أن يكون لديهم داء زلاقي (مراقبة الاستجابة على النظام الغذائي خال من الغلوتين)، ومسح المرض عند الأشخاص غير العرضيين.

عندما يكون الشك السريري منخفضاً قبل الاختبار (أقل من 5%)،سلبية tTG يكون لها قيمة تنبؤية سلبية عالية وهنا يمكن أن نحتاج خزعة أمعاء.

إن السلبية الكاذبة لاختبار tTG من المُحتَمَل أن تُصَادف عند الأطفال بأعمار أقل من سنتين، مع اعتلال خفيف بالداء الزلاقي، وفي حالات عوز IgA.

إن اختبار tTG له قيمة تنبؤية إيجابية عالية حتى عند الأفراد ذوي الخطورة المنخفضة [65,71,72]، فعندما يكون الشك السريري متوسطاً إلى عال قبل الاختبار (الاحتمالية أكثر من 5%)، فإن القيمة التنبؤية العالية جداً لـ tTG تقترح أن النتائج الإيجابية عند الأفراد المُحتَمَلين يمكن أن تقترح

التشخيص والحاجة إلى إجراء خزعة أمعاء دقيقة، كما أن نقترح إجراء كلٍّ من اختبار tTG وخزعة الأمعاء الدقيقة قبل البدء بالمعالجة لأن هذه المقاربة تُقدِّم المعنى الأفضل لوضع التشخيص الدقيق للداء الزلاقي، وإذا لم تُجرَ الخزعة لبعض الأسباب عندها يمكن أن يُوضَع بالحسبان إجراء كلا الاختبارين المصليين tTG و DGP.

يتناقص مستوى أضداد tTG خلال أشهر من اتباع النظام الغذائي خال من الغلوتين، ومن المفيد تحديد المطاوعة على النظام الغذائي، واستبعاد تناول الغلوتين تناولاً غير مقصود[40,69,74]، لذلك يجب تعويض مستوى الأضداد قبل المعالجة في وقت التشخيص، والوقت النموذجي للعودة إلى المستوى الطبيعي من 3–12 شهراً؛ وذلك يعتمد على تركيز الأضداد قبل العلاج (مستوى أضداد tTG يتناقص بنصف عمر تقريبي من 6–8 أسابيع)، وعلى مدى الالتزام بالنظام الغذائي، وفي حال لم يتناقص مستوى الأضداد كما هو مُتوَقَّع فذلك يعني أن المريض ربما يتناول الغلوتين تناولاً غير مقصود[75].

إن حساسية الأضداد المصلية المسحية ونوعيتها قد غيرت من وبائية الداء الزلاقي؛ وذلك بزيادة وقوع حالات الداء الزلاقي الكامن، وهذا الوعي للحقيقة مُعتمِد على حجم الاختبار المسحي.

إن الفائدة من المسح هو الكشف عن حالات الداء الزلاقي غير العرضي، وغالباً ما نستخدم [76] EMA، tTG، وإن الفائدة الممكنة من اختبارات المسح عن الداء اللاعرضي هو تقليل خطر الخباثات (اعتلال الأمعاء باللمفوما التائية) وإصلاح الأعواز الغذائية غير الملاحظة، وعلاج الأعراض المعوية الخفيفة أو المُهمَلة، ومن المُحتمَل إنقاص الخلايا التائية المفعلة (ركام مُستَضِدي) لمُستَضِدات أخرى ذاتية؛ وبالتالي التقليل من حدوث الاضطرابات المناعية الأخرى، ولتحسين الحالة العامة للمريض عامةً[77].

إن كل هذه الفوائد عامةً تعتمد على المطاوعة على النظام الغذائي خال من الغلوتين، والمرضى غير العرضيين ربما لا يلتزمون التزاماً كافياً بالنظام الغذائي الخالي من الغلوتين[78].

ربما تحدث بعض الاضطرابات النفسية عندما تُخبِر الأشخاص اللاعرضيين عن وجود مرض عضال مزمن، لذلك فإن طريقة مسح الداء الزلاقي غير المُكتَشف ومعالجته غير معروفة، ولهذه الأسباب فإن المسح الكبير للأفراد غير العرضيين غير مُمكِن بهذا الوقت.

إن الرعاية الحاليةل المعيارية تستهدف الأفراد ذوي الخطورة العالية مثل: المرضى مع أعراض خفيفة، فقر دم بعوز الحديد، أعراض تشبه تناذر الأمعاء الهيوجة.

إن العالم هين وزملاؤه .Hin et al وزملاءه لاحظوا ازدياد تشخيص مرض الداء الزلاقي حوالي 4 أضعاف خلال سنة؛ وذلك يقيس مدى ازدياد الوعي لكشف الداء النموذجي واللانموذجي مقروناً بعتبة منخفضة للاختبارات المصلية عند الأفراد عاليي الخطورة[79].

1-9-6- الفحص الجيني لـ HLADQ2/DQ8

Genetic Testing for HLA DQ2/DQ8:

تقريبياً إن كل مرضى الداء الزلاقي إيجابيين لـ DQ2 أوDQ8، وإن حوالي 35% من الأوروبيين لديهم إيجابية لـ DQ2 أو DQ8، لذلك فإن النتيجة الإيجابية لها قيمة تشخيصية صغيرة [63,77]، لذلك فإن تحري الزمرة النسيجية HLA يجب ألا يُجرَى روتينياً لتشخيص الداء الزلاقي، وقد يساعد فحصها في استبعاد المرض في حالات سريرية معينة.

هنالك واحدة من أهم المؤشرات السريرية لفحص الزمر النسيجية HLADQ2/DQ8 ألا وهي:

1- **عند المرضى الذين وُضِعَوا على نظام غذائي خال من الغلوتين مع سلبية الواسمات المصلية ودون سوابق تشخيص مصلي أو نسيجي:** وفي هذه الحالة فإن سلبية الزمر النسيجية تَستَبعِد التشخيص وتُوجِّه لضرورة إجراء اختبار تحدي الغلوتين.

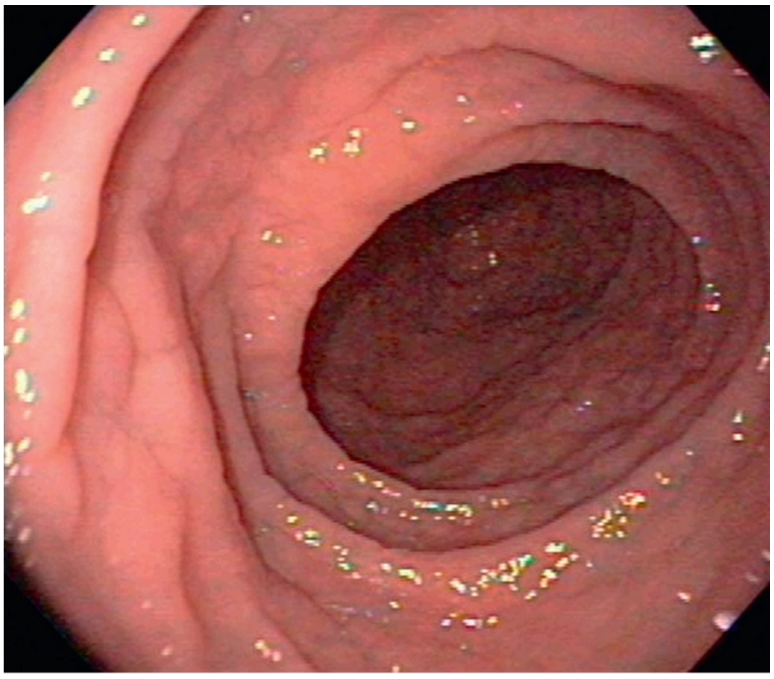
2- **تقييم المرض مع اعتلال معوي يُشبِه الداء الزلاقي مع سلبية الواسمات المصلية.**

3- **عند المرضى مع استمرار الضمور الزغابي بالرغم من التقيد بالنظام الغذائي خال من الغلوتين:** إن التشخيص البدئي للمرض غير محدد، وأيضاً لاستبعاد الداء الزلاقي عند أفراد ذوي خطورة مثل الأطفال مع قريب مصاب أو وجود متلازمة داون [62,63].

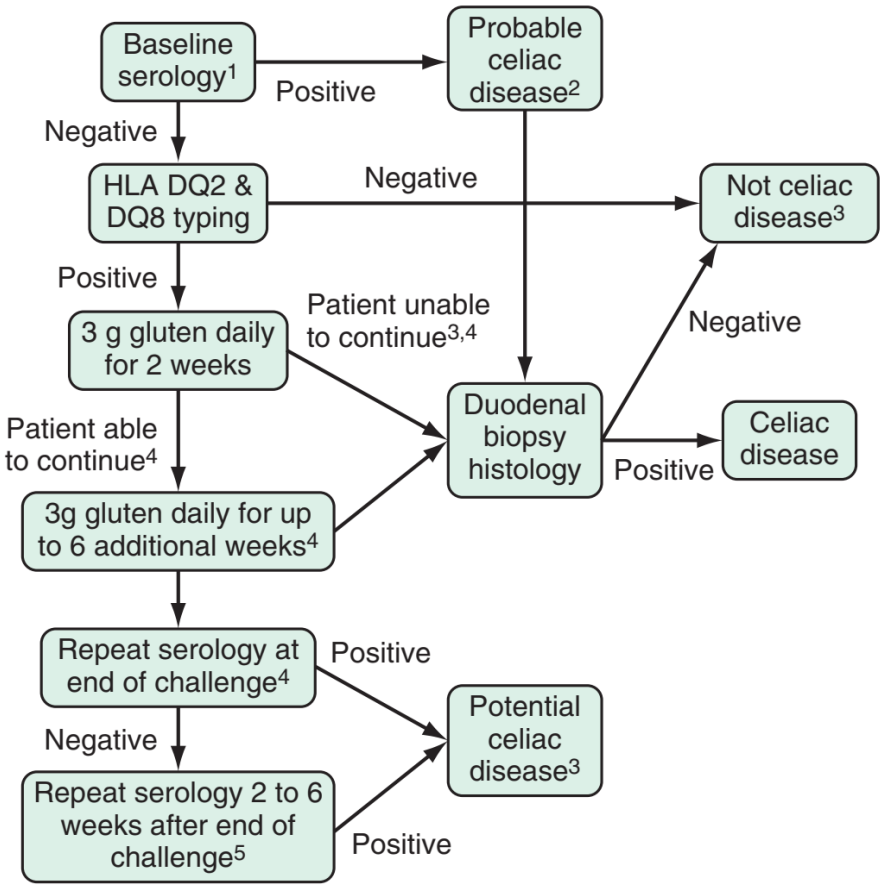
1-9-7- خزعة الأمعاء الدقيقة Small Instestinal Biopsy:

على الرغم من أنه يمكن تَوقُّع وجود الداء الزلاقي بالاعتماد على الموجودات السريرية أو فحوص مصلية غير طبيعية، فلا تزال الخزعة تمثل الفحص المعياري لوضع التشخيص، وغالباً ما تُجرَى الخزعة خلال التنظير الهضمي العلوي؛ وإن هذا الفحص ربما يُجرَى لأسباب تتعلق أولاً بالداء الزلاقي (تحري فقر دم بعوز الحديد، أو فقد ارتياح بأعلى البطن)، ويجب أخذ عدة خزع (حوالي 4-6 خزعات) من القطعة الثانية والثالثة للعفج، وأخذ خزع من الإثني عشر ربما يزيد من حساسية التشخيص، ولكن يمكن مُشَاهدة مظاهر مُشوَّهة ناتجة عن مثيرات التهابية وغدد برونر Brunner مُسبَّبَةً التهاب الإثني عشر القرحي، وإن كلا هذين المظهرين قد يعطي خطأ بالتشخيص النسيجي[8]. لقد لُوحِظَ منظر تقوقع ثنيات العفج Scalloping أو غياب ثنيات العفج عند بعض مرضى الداء الزلاقي[80]، وإن منظر تقوقع ثنيات العفج Scalloping ليس نوعياً للداء الزلاقي، ويمكن مُشاهَدته في: التهاب الأمعاء بالحمضات، والجيارديا، والداء النشواني، والذرب الاستوائي، واعتلال الأمعاء بالإيدز[81]، كما يمكن مُشَاهدة مظاهر تنظيرية أخرى مثل: تسطح الثنيات، وشقوق متعددة، أو منظر فسيفسائي، وعندما تُعزَل هذه الشقوق فإن

هنالك مناطق من المخاطية تعطي منظر الحجارة المرصوفة، وقد تبدو المخاطية طبيعية في أثناء التنظير، وإن غياب المظاهر التنظيرية السابقة لا يَستَبعِد الحاجة للخزعة والفحص النسيجي في حال كان الداء الزلاقي مُتوَقَّعاً استناداً للموجودات السريرية والفحوص المصلية. إن استخدام الكبسول capsule وتنظير الأمعاء الدقيقة يُقدِّم فحصاً للأجزاء البعيدة من الأمعاء الدقيقة؛ حيث المظاهر التنظيرية ربما تكون واضحة أيضاً، ولأن هذه المظاهر غير نوعية للداء الزلاقي، فإن التصوير بالكبسول لايمكن أن يُغنِي عن الخزعة والفحص النسيجي، وهي ليست روتينية للتشخيص والمعالجة، وهي مفيدة عند المرضى ذوي الاختلاطات أو الداء الزلاقي المُعنِّد (التهاب الصائم القرحي) أو لمفوما الأمعاء، **كما هو مُوضَّح في الشكل (1–5) والشكل (1–6).**



الشكل (1–5): يوضح منظر تنظيري للعفج يظهر تقوقع ثنيات العفج Scallopin [1].



الشكل (1–6): يوضح خوارزمية تشخيص الداء الزلاقي[1].

1–9–8– اختبار التحدي بالغلوتين Gluten Challenge:

وهو اختبار نقوم من خلاله بإعادة إدخال الغلوتين إلى النظام الغذائي للمريض، وعودة تناول الطعام بشكلٍ طبيعي، ثم إعادة الخزعة من الأمعاء الدقيقة.

في السابق كان يُعَدُّ خطوة روتينية في تشخيص الداء الزلاقي، وحالياً يُجرَى أساساً للمرضى الذين لم يُشخَّص لديهم داء زلاقي بدئي؛ ووُضِعُوا على نظام غذائي خال من الغلوتين.

إن تحسن الأعراض مع نظام غذائي خال من الغلوتين لا يُميِّز الداء الزلاقي عن الحساسية للقمح غير الداء الزلاقي.

في دراسة في الولايات المتحدة بيَّنَت أن معظم المرضى 89% من المُتَبِعِين لنظام غذائي خال من الغلوتين لم يكن الداء الزلاقي مُشخَّصاً لديهم بدقة[21]، لذلك فإن اختبار تحدي الغلوتين يجب أن يُجرَى إذا كان تشخيص الداء الزلاقي قد تم خلال الطفولة معتمداً على خزعة الأمعاء الإيجابية، وكانت الأضداد المصلية سلبية، لأن هنالك عدداً من الاضطرابات المعوية الطفولية العابرة عند الأطفال يمكن أن تُقلِّد الداء الزلاقي، ونادراً ما يكون ضرورياً عند المرضى مع أعراض وعلامات نموذجية للداء الزلاقي مقرونةً مع موجودات نسيجية بخزعة الأمعاء الدقيقة تتوافق مع الداء الزلاقي.

إن إيجابية الأضداد المصلية tTG، أوEMA، أوDGP تدعم تشخيص الداء الزلاقي وتجعل اختبار تحمل الغلوتين غير ضروري.

إن التوصيات الحديثة في اختبار تحدي الغلوتين عند مرضى الداء الزلاقي؛ والتي تستند على دراسات حشدية قد ألقت الضوء على عدة عناصر مهمة عند إجراءالاختبار[63,82]، فالمرضى الذين يُظهِرُون أعراضاً شديدة بعد تناول الغلوتين فإنه من غير المُحتَمَل أن يتحملوا اختبار تحدي الغلوتين، وربما من الأفضل أن يبقوا على نظام غذائي خال من الغلوتين حتى لو كان التشخيص غير واضح لديهم.

إن الدراسات المصلية يجب أن تُجرَى منذ البداية، فإيجابية الأضداد تقترح أن الداء موجود وفعَّال، وإن فحص الزمر النسيجية غالباً ما يساعد لأن سلبية الزمرة تَستَبعِد الداء الزلاقي، وتُجنِّب الحاجة لإجراء اختبار التحدي.

إن خزعة الأمعاء الدقيقة يجب أن تُجرَى منذ البداية، وفي حال كان هناك ضمور زغابي؛ فإن اختبار تحدي الغلوتين يصبح غير ضروري، كما أن اختبار تحمل الغلوتين يجب أن يُجرَى بحذر لأن المرضى عامةً يكونون حساسين جداً لكميات صغيرة من الغلوتين[83].

في حال استخدام كميات صغيرة مثل: قطعة بسكويت صغيرة، أو ربع رغيف من الخبز، وأبدى المريض تحملاً لها، فإنته يمكن تكرار العملية 2–3 مرات باليوم حتى تصل الكمية إلى 1–2 رغيف خبز يومياً.

إن هذه الجرعة الصغيرة من الغلوتين خلال 2–4 أيام فعَّالة مثل الجرعة الكبيرة، التي يمكن أن تعطي موجودات نسيجية ومصلية، ولكن أقل احتمالاً لأن تعطي أعراض قلة التحمل[82].

مثالياً يجب أن يُجرَى اختبار التحدي لمدة 6–8 أسابيع، وعند ذلك الوقت يجب إجراء الاختبارات المصلية tTG، أو DGP، وخزعة الأمعاء الدقيقة، فإذا كانت أعراض المريض تماماً كأعراض قلة التحمل عندها تُجرَى الخزعة مبكراً أول أسبوعين وقد يُوضَع التشخيص[82].

إذا بقيت الاختبارات المصلية سلبية بنهاية الاختبار فإنه يجب إعادتها بعد 4 أسابيع من نهاية الاختبار؛ ويستمر تركيز الأضداد بالارتفاع [82]، وإذا كان كل من الاختبارات المصلية وخزعة الأمعاء سلبية، فإنه يجب أن يُرَاقب المريض حول وجود أعراض وعلامات الداء الزلاقي، ويبقى على نظام غذائي طبيعي على الأقل لمدة 6 أشهر، وبعدها يُعَاد تحليل الأضداد المصلية.

1–9–9– دراسات مخبرية أخرى Other Laboratory Studies:

يمكن مُشَاهدة عديد من الاضطرابات الدموية والكيميائية عند مرضى الداء الزلاقي غير المُعَالجين؛ التي تضم عوز الحديد، وعوز حمض الفوليك B12، وعوز فيتامين D، وعوز الزنك،. وإن هذه الاضطرابات تعكس الأعواز الغذائية الناتجة عن سوء الامتصاص بسبب الاعتلال المعوي.

إن فقر الدم بعوز الحديد شائع عند الأطفال والبالغين المُصَابين بالداء الزلاقي، ويمكن أن يوجد فقر الدم بعوز الحديد وحمض الفوليك وخاصةً عند الأطفال، ومع استبعاد الحمل عند الإناث فإن فقر

الدم الشديد غير شائع, ويحدث غالباً مع الداء المُعنِّد، ويجب أن يرتفع الشك بوجود اختلاطات أخرى أو سببٍ آخر مشارك في حال وجود فقر دم شديد.

قد تعطي لطاخة الدم المحيطية: خلايا هدفية، وأجسام هينز، وأجسام هولي وجولي، والتي تقترح ضمور الطحال[84]، ويمكن أن ترتفع الأنزيمات الكبدية من 1.5–2 ضعفاً عند 27% من المرضى غير المُعَالجين، وعند الأغلبية يزول هذا الارتفاع باتباع نظام غذائي خال من الغلوتين، وعامةً فإن الداء الزلاقي غير المُشخَّص هو السبب لحالات أخرى غير المفسرة لارتفاع الأنزيمات الكبدية؛ إذ تبلغ النسبة 3–4% من الحالات[35].

يمكن أن يسبب سوء الامتصاص إسهالاً دهنياً، أو مائياً، أو نصف جامد مُصْفَراً، أو رمادياً ذا رائحة كريهة.

إن الفحص المجهري لمحتوى البراز الدهني يُجرَى من خلال صبغة السودان السريعة، ولتأكيد الإسهال الدهني تأكيداً لا يَحتَمِل الشك يجمع البراز لمدة ثلاثة أيام؛ وحساب كمية الدهن باستخدام طريقة كامر van de Kamer الكيميائية، وعلى الرغم من أن هذا ذات صلة لتقييم المريض ومعالجته فإنه ليس للاختبارات الكيميائية الدموية الحساسية أو النوعية العالية لتكون طريقة للمسح والتشخيص، وبطريقةٍ مشابهة بالرغم من أن اختبار دي كسيللوز او اللاكتوز أو المالتوز الفموي أو فحص دهن البراز ربما يكون غير طبيعي في الداء الزلاقي غير المُعَالج فإن لهم حساسية ونوعية منخفضة أيضاً وغير ذات فائدة ولا تُعَدُّ من الاستقصاءات الروتينية في حال توقع الداء الزلاقي.

1-9-10- الاستقصاءات الشعاعية Radiology:

نادراً ما تُستَخدم الدراسة الشعاعية باستخدام الباريوم في تقييم المرضى الذين يُتوقَّع لديهم داء زلاقي.

إن الموجودات غير الطبيعية تضم: توسع العرى المعوية، وتُدعَى بتبدل الصائم باللفائفي.

يظهر الشكل النموذجي من سوء الامتصاص حالياً باستخدام الباريوم اللزج على شكل: تقطع الباريوم، وتَسطُّح الجدار، ويُشَاهد فقط في الحالات الشديدة من المرض.

إن شكل المخاطية المُشوّهِ للأمعاء محصور فقط بالجزء القريب من الأمعاء الدقيقة عند المرضى المُصَابين بالإصابة الخفيفة والمتوسطة من المرض، بينما في الشكل الشديد من المرض فإن الشكل المُشوّهِ للأمعاء يُشَاهد على طول الأمعاء الدقيقة.

إن دراسة الأمعاء الدقيقة الشعاعية أكثر فائدةً في تشخيص الأمراض الأخرى بالمقارنة مع الداء الزلاقي منها: داء كرون، وداء رتوج الأمعاء الدقيقة، وصلابة الجلد، وأمراض الغراء (صلابة جدار الأمعاء)، وتكون صورة الباريوم طبيعية في الداء الخفيف، وإن هذه الدراسة الشعاعية ليست بحساسية ونوعية الخزعة والأضداد المصلية.

إن فحوص الطبقي المحوري للبطن، والرنين المغناطيسي، والكبسول، والباريوم، ربما تكون مفيدة في تشخيص اختلاطات الداء الزلاقي مثل: اللمفوما، والأورام المعوية، والتهاب اللفائفي القرحي، أو التضيق، ويمكن عبر الرنين المغناطيسي والطبقي المحوري مُشَاهدة: ضمور الطحال، والحبن، وضخامة العقد اللمفاوية المساريقية، ومن المهم الانتباه لوجود ضخامة عقد لمفاوية مساريقية، فوجودها عامةً يقترح الداء الفعَّال، ولكن يجب القيام بمزيد من الاستقصاءات لاستبعاد لمفوما الأمعاء الدقيقة.

1-10- التشخيص التفريقي Differential Diagnosis:

إن الموجودات المخبرية في الداء الزلاقي غالباً ما تتظاهر تظاهراً خفيفاً إلى متوسط، وإن الأعراض المعوية غير نوعية التي تضم: فقد ارتياح بطني، وانتفاخ بالبطن، وإسهال تشبه تلك الموجودة في تناذر الأمعاء الهيوجة.

إن فقد تحمل اللاكتوز تدخل في التشخيص التفريقي، وهي واحدة من أكثر الخلافات شيوعاً في التشخيص التفريقي للداء الزلاقي، وتظهر عندما يخبر المريض عن أعراض تَستجَيب للمعالجة بالنظام الغذائي خال من الغلوتين بعد عدة أسابيع أو أشهر من اتباعها.

إن الداء الزلاقي والحساسية للغلوتين غير الداء الزلاقي غالباً لا يُميَّزان استناداً للقصة السريرية فقط، وحالياً هذا التفريق من أهم استطبابات اختبار تحدي بالغلوتين[63].

إن القيمة التنبؤية الإيجابية العالية للأضداد عند الأطفال والبالغين، فإن EMA، وtTG، أو DGP تعني أن الداء الزلاقي يمكن أن يُشخَّص بدرجة عالية من الثقة عن الأسباب الأخرى؛ وذلك يُغنِي عن الحاجة إلى تقييم أعمق لتشخيص بديل وإجراء اختبار تحدي الغلوتين.

إن سوء الامتصاص والإسهال الدهني يمكن أن ينتج عن: قصور البنكرياس، وأمراض الكبد الركودية، وأمراض اللفائفي الانتهائي، أو الاستئصال الجراحي للفائفي الانتهائي، وتناذر فرط النمو الجرثومي.

عند بعض المرضى ربما يترافق الداء الزلاقي مع: التهاب الكولون المجهري، أو فرط النمو الجرثومي، أو قصور البنكرياس، ومن المهم استبعاد هذه الأمراض عند المرضى الذين لا يُبدَون استجابة على النظام الغذائي خال من الغلوتين[85,86].

يُميَّز نسيجياً بسهولة الداء الزلاقي عن داء ويبل عند البالغين، كما يمكن مُشَاهدة تغيرات بالمخاطية في حالة الإنتان بالأوالي (الديدان الاسطوانية)، وباستبعاد الجيارديا فإن تلك الإنتانات نادراً ما تُسبِّب الضمور الزغابي، وعلى الرغم من أن الضمور الزغابي يَصِفُ الداء الزلاقي غير المُعَالج، فإن ذلك لا يعني أنها خاصة به، وقد يُشَاهد الضمور الزغابي في اضطرابات معوية أخرى. وإن الضمور الزغابي في الأمعاء الدقيقة المُشَاهد بالخزعة غير كافٍ لوحده لتشخيص الداء الزلاقي[87].

إن فعالية خلايا الخبايا، وصفات الخلية المعوية، وطبيعة الخلايا الالتهابية المُرتَشِحَة يجب أن تُفحَص أيضاً، وفي بعض الحالات قد تَدُلُ على تشاخيص تفريقية أخرى، فعلى سبيل المثال المرضى الذين لديهم نقص غاما غلوبيولين يمكن أن يوجد لديهم آفات تركيبية تُقلِّد الداء الزلاقي، ولكن الخلايا البلازمية قد تكون غائبة أو مُحدَّدة تحديداً واضحاً في الصفيحة المخصُوصَة وغير مُزدَادة كما في الداء الزلاقي، وإن غياب المظاهر النسيجية الأخرى للداء الزلاقي يقترح تشاخيص بديلة.

إن التغيرات الشكلية في إنتان المعدة والأمعاء الفيروسي الحاد ربما لا يُميَّز عن تلك الموجودة في الداء الزلاقي.

إن قلة تحمل حليب البقر وبروتين الصويا عند الرضع والأطفال الصغار يمكن أن يعطي تغيرات بالخزعة تُشَابه تلك الموجودة بالداء الزلاقي[88,89]، وعادةً يُضَاف بروتين الصويا للحليب عند الأطفال الذين لا يتحملون بروتين حليب البقر، ويمكن أن يُسبِّب تغيرات بالمخاطية تُقلِّد تلك الموجودة بالداء الزلاقي[88].

هنالك حالة نادرة يمكن أن تُسبِّب خطأ بالتشخيص وهي: الذرب الكولاجيني، حيث يمكن أن يكون التظاهر البدئي مُشَابهاً للداء الزلاقي في الأعراض والخزعة، ولكن هذه الأعراض لا تَستَجِيب على النظام الغذائي خال من الغلوتين، فإن تَوضُّع الكولاجين بالصفيحة المخصُوصَة يعيق الامتصاص[89].

1-11- الأمراض المرافقة للداء الزلاقي

Diseasess Associated with Celiac Disease:

هنالك عديد من الأمراض التي تُصَادف بشكلٍ أكثر شيوعاً بين مرضى الداء الزلاقي[90]، إضافة إلى ترافقه مع الاضرابات المناعية؛ فإن بعض الأمراض لها نفس أنماط HLA أيضاً.

1-11-1- التهاب الجلد الحلئي الشكل Dermatitis Herpetiformis:

مرض جلدي يتصف بحطاطات حويصلية تحدث على السطوح الباسطة: للأطراف، والأرداف، والجذع، والرقبة، والفروة، ونادراً ما يُشخَّص التهاب الجلد الحلئي عند الأطفال بخلاف الداء الزلاقي، وعادةً ما يُشخَّص عند البالغين بمُقتَبَل العمر ومتوسطه، وهو أشيع عند الرجال منه عند النساء بنسبة 1:3، ولكن عند المرضى بعمر < 20 سنة فتكون النسبة عند النساء أكبر 3:2[91].

إن هذا الطفح حاك، ولذلك تزول الحويصلات بالحك، وتترك مكانها خطوط هرش، وهنا قد لا توجد الحويصلات ما عدا في الآفات المبكرة.

إن التشخيص يتطلب الإثبات باستخدام الومضان المناعي الذي يُظهِر التوضعات الحبيبية أو الشوكية للغلوبيولين المناعي IgA في المنطقة المجاورة للآفة الجلدية (الجلد القريب من الآفة ولكن غير مُصَاب بالتحوصل)[91].

إن وجود أضداد الغشاء العضلي IgA الجائلة بالدوران التي ترتبط إلى البروتين97 كيلو دالتون توجد في الجلد الطبيعي مع غياب EMA، tTG كما تختلف جيناتHLA.والأكثر أهمية قلة أي ترافق اعتلال معوي محسس بالغلوتين[42,92-94].

إن العلاج بالدابسون بجرعة 1–2 ملغاكغ يومياً كافية وغالباً مُشخِّصة، وتمتاز بقدرتها على شفاء الطفح، وزوال الحكة بسرعة، ولكن الاعتلال المعوي المرافق لالتهاب الجلد الحلئي الشكل لا يتحسن بالدابسون، وعلى كلٍ فبعد 6–12 شهراً من سحب الغلوتين من الغذاء يحدث تحسن ليس فقط بالاضطرابات المعوية، وإنما أيضاً بالجلدية عند معظم المرضى، وإن الالتزام بالنظام الغذائي يسمح لمظم المرضى بتقليل الدابسون أو إيقافه[95-97].

يمكن أن يثير اليود التهاب الجلد الحلئي الشكل، ويجب أن يُتجنَب وخاصةً بالحالات المُعنِّدة.

يمكن أن يتحمل مرضى التهاب الجلد الحلئي تناول كميات متوسطة من الشوفان تماماً كما في مرضى الداء الزلاقي دون أن تتأثر الآفات الجلدية أو المعوية[98].

الجدول (1-3): يوضح الأمراض المرافقة للداء الزلاقي[1]	
ترافق مؤكد	**ترافق مُحتَمَل**
رئة مربي الطيور	**داء أديسون**
التهاب الجلد حلئي الشكل	**فقر دم انحلالي مناعي**
داء سكري معتمد على الأنسولين	**أمراض كبد مناعية**
متلازمة داون	**تليف كيسي**
صرع مع تكلسات دماغية	**أمراض رئة كهفية**
التهاب أسناخ تليفي Fibrosing alveolitis	**نقص الصفيحات المناعي الذاتي**
فرط نشاط أوقصور الدرق	**وهن عضلي وخيم**
داء هيموسيدريني رئوي مجهول السبب	**متلازمة جوغرن**
عوزIgA	
الداء المعوي الالتهابي	

1-11-2- الأمراض الأخرى المرافقة Other Disease Associations:

إن الأمراض المناعية تترافق ترافقاً قوياً مع الداء الزلاقي، ويبلغ مُعدَّل انتشارها حوالي 20% عند المرضى البالغين تقريباً[99].

إن الترافق القوي بين الداء الزلاقي وT1DM (الداء السكري من النمط الأول) يعود إلى وجود زيادة في تواتر الجين DQ المرافق للداء الزلاقي عند مرضى الداء السكري من النمط الأول)، وإن تواتر الداء الزلاقي عند مرض T1DM يبلغ حوالي 5% [100,101]، وإن تواتر T1DM عند مرضى الداء الزلاقي يبلغ حوالي 5% تقريباً[102].

إن معظم مرضى T1DM والذين لديهم داء زلاقي يكونون غير عرضيين حتى تشخيص الداء الزلاقي لديهم، ولكن حدوث نوبات غير مُفسَّرة من هبوط سكر الدم أو الإسهال عند مرضى T1DM

يجب أن تُوجِّه الأطباء إلى احتمال وجود داء زلاقي مرافق، كما أن ضبط الداء السكري عند مرضى الداء الزلاقي يمكن أن يكون صعباً بسبب وجود سوء امتصاص تغذوي متنوع، ولقد لُوحِظَ حديثاً وجود ارتباط عكسي بين الداء الزلاقي والداء السكري غير المعتمد على الأنسولين (الداء السكري من النمط الثاني T2DM)،,ووفقاً لذلك فإن حدوث الداء السكري من النمط الثاني عند مرضى الداء الزلاقي أقل احتمالاً بمقدار 3 أضعاف تقريباً من حدوث الداء السكري من النمط الأول عند مرضى الداء الزلاقي[103].

إن مُعدَّل انتشار المتلازمة الاستقلابية كان أيضاً أقل قلةً واضحةً عند مرضى الداء الزلاقي بالمقارنة مع الشاهد، وإن مُعدَّل مشعر كتلة الجسم عند مرضى الداء الزلاقي كان أيضاً أقل قلةً واضحةً بالمقارنة مع الشاهد، وعلى كلٍ فإن هذه الآلية حول (انخفاض مشعر كتلة الجسم عند مرضى الداء الزلاقي) لا تشرح كيفية الوقاية من الداء السكري من النمط الثاني عند مرضى الداء الزلاقي، لأن الداء الزلاقي لا زال ترافقه مع الداء السكري من النمط الثاني منخفضاً انخفاضاً واضحاً حتى بعد استبعاد مشعر كتلة الجسم، لذلك فسبب هذا الانتشار المنخفض للداء السكري من النمط الثاني لا زال غير معلوم.

أيضاً هناك مُعدَّل انتشار عالي لأمراض الدرق المناعية لدى مرضى الزلاقي، ويظهر قصور الدرق ظهوراً أكثر شيوعاً من فرط نشاط الدرق[104].

إن الداء الزلاقي يمكن أن يترافق مع أمراض مناعية أخرى مثل: أمراض النسيج الضام، والتهاب الكبد المزمن، والتهاب الكبد الصفراوي البدئي، وأمراض الرئة الخلالية، والداء الهيموسيدريني الرئوي مجهول السبب، وداء جوغرن[105,106]، وعلى الرغم من أن العلاقة بين الداء الزلاقي وعديد من الأمراض المناعية قد فُسِّرَت بعوامل وراثية، فإن العالم فنتورا وزملاؤه .Ventura et al اقترحوا أن زيادة حدوث الأمراض المناعية مع زيادة العمر وقت التشخيص، وله علاقة بالنظام الغذائي الغير خالي من

الغلوتين[107]، وإن أثر النظام الغذائي خال من الغلوتين هو الوقاية اللاحقة من تطور الأمراض المناعية قد واجه تحدياً من قبل دراسات أخرى[108].

بالرغم من أن معظم مرضى الداء الزلاقي مُعرَّضين لقلة تحمل اللاكتوز والفركتوز وقت التشخيص، فإن قِلَةً منهم يُصحَّح لديهم عوز أنزيمات حلمهة السكريد الثنائية disaccharidase deficiency بعد استبعاد الغلوتين من الغذاء، وهؤلاء المرضى يُعَانون من نفخة بالبطن، وقلة ارتياح بالبطن، أو إسهال عند تناول السكريات، وإن التسخيص يمكن أن يُوضَع بالقصة السريرية، أو اختبار الهيدروجين بالنفس، وفي حال إثبات عوز أنزيمات حلمهة السكريدات الثنائية يجب حذف هذه السكريات أو تخفيفها من الغذاء.

إن عوز IgA يحدث عند 2% من مرضى الداء الزلاقي تقريباً، كما لُوحِظَ وجود نقص نشاط الطحال hyposplenism، أو ضمور الطحال عند مرضى الداء الزلاقي، وهذا الحدوث يزداد مع العمر، ومع مدة التعرض للغلوتين، وفعالية المرض[109].

إن الآلية المُسبِّبة غير معروفة، ولكن المرضى المُصَابين ربما يكونون على خطر عال للإصابة بالإنتانات الجرثومية، وربما يستفيدون من لقاح المكورات الرئوية[110].

هنالك ارتباط أيضاً بين حدوث الداء الزلاقي والداء المعوي الالتهابي، والتهاب الكولون المجهري، وإن كثرة اللمفاويات في الأمعاء الدقيقة small intestinal lymphocytosis الخفيف إلى المتوسط شائع، ويُشَاهد الضمور الزغابي الجزئي أو تحت التام في كلٍ من التهاب الكولون المجهري اللمفاوي والكولاجيني[15]، وبشكلٍ معاكس فإن فرط التصنع اللمفاوي الخفيف يحدث عند عدد من مرضى الداء الزلاقي غير المُعَالج، وغالباً ما يتحسن عند اتباع نظام غذائي خال من الغلوتين[111,112].

يُظهِر اختبار تحدي الغلوتين عبر الشرج عند مرضى الداء الزلاقي حدوث التهاب مستقيم لمفاوي خفيف، لذلك فإن النظام الغذائي خال من الغلوتين ربما يكون مفيداً في علاج بعض مرضى التهاب

الكولون الكولاجيني المُعنِّد[113]، هذا وإن إثبات أن مرضى الداء الزلاقي والتهاب الكولون المجهري يشتركان بالاستعداد الجيني HLA-DQ أَكَدَّ وجود تداخل بين كلا المرضين[114]، هذا وإن التداخل يمكن أن يرتفع عند مرضى الداء الزلاقي المُعنِّد والذين لديهم مُعدَّل انتشار أعلى لفرط تصنع لمفاوي بالكولون أكثر من المرضى الذي لديهم داء زلاقي يستجيب للعلاج.

إن فرط التصنع اللمفاوي بالكولون يمكن أن يَصعُب تمييزه عن التهاب الكولون اللمفاوي بالرغم من أن معظم الخلايا اللمفاوية المُرتشِحة بالكولون في التهاب الكولون اللمفاوي من النمط CD8، بينما في الاعتلال اللمفاوي المرافق للداء الزلاقي المُعنِّد نادراً ما تكون من النمط CD8 [86].

1-12- العلاج Treatment:

1-12-1- النظام الغذائي خال من الغلوتين Gluten-Free Diet:

يُعَدُّ حذف الغلوتين من الغذاء أساسياً في علاج الداء الزلاقي[115]، وإن أهمية حذف الغلوتين من الغذاء وُصِفَت من قبل العالم ديك وزملائه .Dicke et al في دراسات أُجرِيَتْ في بداية الخمسينات عندما حُدِّدَت سمية القمح عند الأطفال المُصَابين[5].

في العام 1992 م وجد العالم روبين وزملاءه .Rubin et al أن تقطير: القمح، والجودار، والشعير إلى المخاطية السليمة نسيجياً عند مرضى الداء الزلاقي المُعالَج تُسبِّب حدوث أعراض تشبه الداء الزلاقي، وهذه الأعراض اقتُرِنَت مع تطور نموذجي للداء الزلاقي في المخاطية المُعرَّضة[26]، ولأن النظام الغذائي خال من الغلوتين يكون مدى الحياة فهو أكثر كلفةً من الغذاء العادي، ويحمل مسؤولية اجتماعية.

في الحقيقة فإن تحقيق نظام غذائي متكامل لا يحوي على غلوتين يُشكِّل تحدياً لمعظم المرضى.

يوجد الغلوتين الخفي في أصناف كثيرة من الطعام، وذلك أن القمح يُستَخدم استخداماً واسعاً في صناعة الغذاء كونه رخيصاً، فهو يدخل في تركيب البوظة,، وأصابع السمك fish sticks، والجبنة، والحساء، وبعض الأدوية، ومنكهات الطعام، والنقانق، وتوابل السلطة، والتوابل الممزوجة، ومستحضرات الفيتامينات[116]، لذلك فإن الأنظمة الغذائية التي لا تحوي غلوتين طبيعياً يمكن أن تُمزَج مع: القمح أو الجودار أو الشعير في الحقل خلال التخزين أو النقل أو عندما تَستَخدِم نفس خطوط الإنتاج لتحضير منتجات حاوية أو خالية من الغلوتين في المطاحن، كما يجب تجنب: البيرة، والجعة الثقيلة، وعديد من الخمور المعطرة، ونبيذ التفاح، وكذلك المشروبات مثل: البراندلي، وشراب الشعير، والويسكي كونها تحتوي على الغلوتين .

إن الوصفات المساعدة مثل: التعليمات المختصة بصنع منتجات خالية من الغلوتين أصبحت عامة ورخيصة الثمن وتقدم فائدة كبيرة لمرضى الداء الزلاقي[117,118].

إن جمعيات الداء الزلاقي في عديد من البلدان تعتمد على كُتيِّبَات (يتم تحديثها دورياً) تحتوي على منتجات خالية من الغلوتين، وقوائم الطعام قابلة للتطبيق فقط في الدول التي تحتويها، وهناك أطعمة متشابهة تُعرَف بأسماء ربما تُصنَّع عبر وصفات مختلفة قليلاً، وربما لا تحوي غلوتين وفي بلدانٍ أخرى ربما تحوي، لذلك فثقافة المريض حاسمة والنظام الغذائي الفعَّال يتطلب مراجعة مستمرة للمريض من قبل الطبيب وأخصائي التغذية، وأيضاً تشجيع المريض وحثه معاً، وإن أهمية ثقافة المريض تُدعَم من قبل فريق العناية الصحية الموجودة في كثير من البلدان[119].

هناك اختلافات مهمة بين المرضى حول قابليتهم لتحمل الغلوتين، فبعضهم قادر على تناول كميات صغيرة منه دون تطور أعراض المرض لديهم، وآخرون لديهم حساسية زائدة لتناول حتى مقادير صغيرة قد تكون كافية لإحداث إسهال غزير مائي لديهم بعد ساعة أو ساعتين من تناول الغلوتين، ولذلك

قد يحدث تجفاف في حال كان الإسهال غزيراً، ويمكن تسمية ذلك صدمة الغلوتين أو هجمة الداء الزلاقي[59,83].

إن مرضى الداء الزلاقي غير المُعَالج ربما يكون لديهم عوزلاكتاز ثانوي مرافق لأذية سطح الظهارية، لذلك يجب تجنُّب الحليب والمنتجات الجافة منه حتى بدء النظام الغذائي خال من الغلوتين، وبعد استجابة المرضى يمكن إعادة هذه الأغذية إلى النظام الغذائي للمريض في حال تحملها.

من المعروف حالياً أن كميات متوسطة من الشوفان غير سامة لأغلبية مرضى الداء الزلاقي، ففي دراسات عشوائية سريرية مُجرَاة بعناية على البالغين المُصَابين والذين يتناولون يومياً كمية تتراوح ما بين 50–70غ من الشوفان لمدة 6–12 شهراً؛ لم يُلَاحظ اختلاف بالأعراض السريرية، أو الأعواز الغذائية، أو تغير نسيجي للإثني عشرية بالمقارنة مع مرضى داء زلاقي لا يتناولون الشوفان ومُتَّبِعِين نظاماً غذائياً خالياً من الغلوتين[120]، وإن نفس الباحثين في دراسة لاحقة أقل في عدد المرضى بيَّنُوا أنه لم تحدث أذية عند المرضى حتى 5 سنوات من تناول الشوفان[121]، كما أن مرضى التهاب الجلد الحلئي الشكل يمكنهم تناول كميات متوسطة من الشوفان دون حدوث تغيرات على الجلد أوالأمعاء لديهم[122]، واستناداً إلى مراجعة السجلات وَجَدُوا أنه خلال مدة 6 أشهر من إدخال بذور الشوفان إلى فطور الأطفال المُشخَّص لديهم داء زلاقي حديثاً؛ الذين باتباع النظام الغذائي خال من الغلوتين أبدوا غياب تحسن واضح بالأعراض؛ لذلك يجب تجنب الشوفان في البداية عند مرضى الداء الزلاقي حديث التشخيص حتى حدوث الهجوع باتباع النظام الغذائي خال من الغلوتين، وبالتالي فان تناول أونصتين من الشوفان الغير مّلوَّث uncontaminated يومياً من مصدر موثوق ربما يُضَاف إلى الغذاء ويُستَمر بها إذا تحملها المريض، ويمكن أن يكون غنياً ويُقدِّم صحة جيدة عموماً.

يجب أن يُولَى انتباه خاص لتجنب مآزق مُثبَتة بالنظام الغذائي خال من الغلوتين، فهذا النظام يحوي كميات غير كافية من الحديد، والكالسيوم، والفيتامين D، وفيتامينB12، لذلك يجب إعطاء

الفيتامينات الضرورية بالتزامن مع النظام الغذائي خال من الغلوتين لتجنب الحالات الغذائية العوزية[104].

إن تجنب القمح والجودار والشعير يقلل من الألياف الداخلة للجسم، وبالتالي حدوث الإمساك إذا لم يُعوَّض بألياف من مصادر أخرى.

يمكن أن يحدث عودة كسب الوزن بعد الالتزام بالنظام الغذائي خال من الغلوتين,بسبب زوال سوء الامتصاص، وعلى كلٍ فإن زيادة الوزن أو البدانة يمكن أن تحصل بسهولة؛ وخاصةً إذا تم تناول أطعمة خالية من الغلوتين وغنية بالدهن والحريرات واستُهلِكَتْ بكثرة[60].

إن تحضير الوجبات باستخدام المنتجات الطازجة، وتقليل استخدام الأطعمة الجاهزة، والمعالجة غالباً تشكل مفاتيح النظام الغذائي الصحي خال من الغلوتين.

بعد حذف الغلوتين من الغذاء فإن معظم المرضى يبدون تحسناً خلال عدة أسابيع، وبعضهم حصل تحسُّن جوهري خلال 48 ساعة، وبالرغم من أنه يمكن أن يستغرق أسابيع أو أشهر لتحقيق الهجوع السريري الكامل والمصلي والنسيجي.

وصف العالم بينك Pink وكريمر Creamer أن 70% من مرضى الداء الزلاقي والذين بدؤوا نظاماً غذائياً خالياً من الغلوتين قد عادوا سريعاً للحياة الطبيعية، وتحسنت الأعراض خلال أسبوعين بالرغم من زيادة الخلايا المعوية المُشَاهدة خلال أسبوع من سحب الغلوتين من الغذاء[123]، وإن عودة الزغابات الضامرة إلى بنيتها الطبيعية تاخذ وقتاً أطول وربما لا يظهر ذلك بالخزعة لعدة أشهر، وعند بعض المرضى فإن المظاهر النسيجية قد تستغرق سنتين لتعود لطبيعتها؛ والسبب الرئيسي لبطىء التعافي يعود إلى استمرار تناول الغلوتين[26]، وعلى الرغم من أن العودة إلى الوضع الطبيعي شائع عند الأطفال؛ فإن 50% تقريباً من البالغين المُتّبِعِين للنظام الغذائي تُظهِر الخزع لديهم تحسناً جزئياً، وطبعاً

فإن زوال التأذي في الأجزاء البعيدة من الأمعاء يزول زوالاً أسرع بالمقارنة مما هو عليه في الأجزاء القريبة[124].

إن مبادىء المعالجة الأولية بالنظام الغذائي خال من الغلوتين Principles of Initial Dietary Therapy for Patients with Celiac Disease:

1- تجنب كل الأطعمة الحاوية على القمح والجودار والشعير، أما الشوفان الصرف فهو أمن.

2- تجنب الشعير: كان يُعَدُّ سابقاً جزءاً من الذُرَة.

3- استخدام فقط الأرز، والذرة، والدخن، وعصير الذرة السكرية، ونشاء البطاطا، وفول الصويا.

4- يُستَخدم نشاء القمح ومُشتَقاته الحاوية على القمح فقط: إذا كان محتواها من الغلوتين أقل من 20 جزي بالمليون ويُرمَز له بـ خال من الغلوتين gluten free.

5- قراءة كل قوائم الأطعمة الجاهزة ومكوناتها.

6- الحذر من الغلوتين الموجود بالأدوية والدواعم الغذائية (المُستَحْلِبَات).

7- تحديد الحليب ومُشتَقاته مبدئياً: إذا كان هناك دليل على قلة تحمل اللاكتوز.

8- تجنب كل المشروبات الكحولية: إلا إذا كانت خالية من الغلوتين.

9- المشروبات الكحولية الطيارة مسموحة.

الجدول (1–4): بعض المصادر المُحتَمَلة للغلوتين الخفي[1]							
مشروبات كحولية	البسكويت عموما	الشاي العشبي	الحساء	الحلوى	صلصة اللحم	السجق	المشروبات الممزوجة
أحمر الشفاه	مطري الشفاه	الأدوية(حبوب أوكبسول)	الدواعم الغذائية	توابل السلطة	توابل الموالح	معاجين الأسنان	صلصة الصويا

الجدول (1–5): عناصر معالجة الداء الزلاقي[1]		
Consultation	C	استشارة طبيب تغذية ماهر
Education	E	التثقيف حول المرض
Long Life	L	امتناع مدى الحياة عن الغلوتين
Identification	I	تحديد ومعالجة الأعواز الغذائية
Access	A	الانضمام لمجموعة مراقبة للنظام الغذائي
Continous	C	متابعة طويلة ومستمرة بواسطة فريق متعدد الاختصاصات

1–12–2– دواعم النظام الغذائي Dietary Supplements:

إضافة إلى النظام الغذائي خال من الغلوتين؛ فإن المرضى الذين يُشخَّص لديهم داء زلاقي حديث يجب أن يتلقوا معالجة غذائية داعمة للمساعدة بضبط الأعواز الغذائية المُحدَثِة بسوء الامتصاص، ويبقى عوز الحديد هو الأشيع، وكما يوجد عوز: فيتامين D، وفيتامين B12، وحمض الفوليك.

إن المرضى الذين لديهم فرفريات أو كدمات أو أي نزوف غير طبيعية ربما يكون لديهم تطاول في زمن البروثرومبين، ويتطلب ذلك تعويض فيتامين K، وإن المرضى الذين لديهم إسهال شديد وتجفاف وخاصةً الذين يحصل لديهم هجمات من الداء الزلاقي؛ مما يستدعي التعويض بالسوائل الوريدية، وتعويض كالسيوم وريدي 1–2 غ وخاصةً للمرضى الذين يحدث لديهم تكزز، وفي حال فقد الاستجابة فقد يكون لديهم نقص مغنزيوم؛ والذي يتطلب التعويض أيضاً.

كما يجب أن يُشرَح خطر تخلخل العظام وهشاشية العظم لكل المرضى، ويجب تقديم نصائح عامة حول فائدة الرياضة وتعويض الكالسيوم وفيتامين D، وتشجيع الإقلاع عن الكحول، وهناك دليل حول أن الالتزام الصارم بالنظام الغذائي خال من الغلوتين يحمي من تخلخل العظام ويزيد من متانة العظم[125]،

يجب تناول كمية كالسيوم تُقدَّر بحوالي 1500 ملغ/يوم، وإن كوب الحليب يُقدِّم 300 ملغ من الكالسيوم، واذا كان الكالسيوم المُتنَاول لا يكفي عندها يجب إعطاء 500–1500 ملغ/اليوم معالجة تعويضية، كما يجب فحص مستوى فيتامين D وتعويضه (خاصةً عند المرضى الذين لديهم إسهال دهني)، حتى يسيطر على سوء الامتصاص باتباع النظام الغذائي خال من الغلوتين؛ وذلك للوقاية من تحرر الكالسيوم من العظم، وبعد سنة من الالتزام بالنظام الغذائي خال من الغلوتين يبدي العظم تحسناً من قلة التعظم عند معظم المرضى، ولكن المرضى الذين لديهم فرط نشاط جارات الدرق ثانوي في وقت تشخيص الداء الزلاقي يميلوا لأن يكون لديهم نقص تعظم مُعنِّد[126]، وكتلة العظم ربما تكون طبيعية حتى بعد عدة سنوات من اتباع النظام الغذائي خال من الغلوتين[127].

لتقييم تلين العظام فإنه يُعتَمَد على قياس المستوى المصلي للكالسيوم والفوسفور والفوسفاتاز القلوية، ولكن يمكن أن يوجد درجة من تلين العظام حتى لو كانت هذه المستويات طبيعية، وأيضاً معايرة المستوى المصلي لـ 25 هيدروكسي فيتامين D، وكذلك فحص هرمون جارات الدرق.

إن انخفاض كالسيوم المصل وارتفاع هرمون جارات الدرق يَدُلُّ على فرط نشاط جارات الدرق الثانوي، وعندها يجب إعطاء كالسيوم بجرعة 500–1500 ملغ مع فيتامين D بجرعة 400–2000 وحدة دولية/اليوم[128].

يجب أن يُجرَى لكل المرضى مقايسة لكثافة العظم بعد سنة من التشخيص، وتقترح التوصيات الحديثة أن المرضى المُعَالجين والذين يتطور لديهم هشاشة عظام بالرغم من إعطاء الكالسيوم وفيتامين

Dيجب إعطاؤهم بيوفوسفونات فموية أو معالجة أخرى لهشاشة العظام، وقياس كثافة العظم لديهم كل 1–2 سنة[128].

إن فيتامين A، والثيامين، والريبوفلافين، والنياسين، والبيريدوكسين، وفيتامينC، وفيتامين E وكل الفيتامينات المُتعدِدة يجب أن تُؤخَذ من قبل كل مرضى الداء الزلاقي بسبب قابليتهم لوجود سوء تغذية مرافق للنظام الغذائي خال من الغلوتين[129]، وإن بعض المرضى يبدون تحسناً بالأعراض بعد تصحيح عوز المغنيزيوم والنحاس والزنك.

إن الأدوية مثل الأغذية ربما لا تكون قابلة للامتصاص عند مرضى الداء الشديد، وهنا يمكن إعطاء أدوية خلالية أو فموية مع مراقبة لصيقة حتى يتحسن سوء الامتصاص بعد اتباع النظام الغذائي خال من الغلوتين.

1–12–3– الستيروئيدات القشرية السكرية Glucocorticoids:

أظهرت التجارب المخبرية (خارج الجسم) أن إضافة الستيروئيدات يحمي من التأثيرات السامة للغلوتين على العينات الماخوذة من مرضى الداء الزلاقي[130]، وبالرغم من التحسن السريري بالمعالجة بالستيروئيدات القشرية فإن التحسن نادراً ما يستمر عند إيقاف المعالجة، فضلاً عن التأثيرات الجانبية المهمة؛ لذلك فإن استخدام الستيروئيدات القشرية في المعالجة ليس روتينياً، وتُستَخدم في الحالات المُعنِّدة، وفي حالات هجمات الداء الزلاقي (إسهالات شديدة، تجفاف، فقد وزن، حماض، نقص كالسيوم، ونقص بروتينات)[131].

إن هؤلاء القلة من المرضى عادةً ما تستفيد على علاج قصير الأمد بالستيروئيدات القشرية حتى يبدأ النظام الغذائي خال من الغلوتين فعاليته، وأيضاً يمكن استخدام الستيروئيدات القشرية لمدة علاج

قصيرة في حالات نادرة من الصدمة للغليادين؛ والتي تحدث عند المرضى الذين يخضعوا لاختبار تحدي الغلوتين[83].

1-12-4- مراقبة المرضى في أثناء العلاج

Monitoring of Patients on Treatment:

بمجرد اتباع النظام الغذائي خال من الغلوتين فإنه يجب مراجعة الطبيب كل 3-6 أشهر خلال العام الأول من العلاج، وذلك لمراقية استجابة الأعراض، ومدى الاستجابة للنظام الغذائي، ولتقديم التثقيف والتشجيع، وقياس تركيز الأضداد tTG، مع/بدون DGP لتحديد فيما إذا تناقَصَتْ في المدة المُتوَقَّعة.

إذا كان هناك أعواز غذائية وقت التشخيص فيجب أن تُعوَّض، كما يجب قياس الكثافة العظمية بعد سنة من المعالجة، بعد ذلك يجب إجراء متابعة سنوية لتقييم الأعراض، وإكمال تثقيف المريض، وضمان الاستمرار بالالتزام بالنظام الغذائي خال من الغلوتين، والتأكد من ألا يحدث أعواز غذائية، والاختبارات المصلية للداء الزلاقي بقيت سلبية.

إن إعادة الخزعة لتقييم الشفاء النسيجي غالباً ما يُجرَى بعد سنتين من بدء النظام الغذائي خال من الغلوتين، ولكنها غير إجبارية باستثناء رفض الاستجابة للمعالجة، وليس من الحكمة إعادة الخزعة مبكراً لأن الشفاء النسيجي عادةً ما يأتي متاخراً عن تحسن الأعراض وعودة الاختبارات المصلية إلى القيم الطبيعية.

1-13- الداء الزلاقي غير المُستَجيب على العلاج

Nonresponsive Celiac Disease (NRCD):

يُعرَّف الداء الزلاقي غير المُستَجيب على العلاج سريرياً بأنه: استمرار الأعراض والعلامات السريرية والاضطرابات المخبرية النموذجية للداء الزلاقي بالرغم من الالتزام بالنظام الغذائي خال من الغلوتين لمدة لا تقل عن 6-12 شهراً[132,133,134].

إن حوالي 10% من مرضى الداء الزلاقي لا يستجيب على العلاج؛ إما مباشرةً بعد التشخيص (بدئي)، أو بعد مدة من الاستجابة على النظام الغذائي خال من الغلوتين (ثانوي)[133].

إن الخطوة الأولى بتقييم الداء الزلاقي غير المُستَجيب على العلاج هو: المراجعة الحذرة للدراسة النسيجية البدئية لأنه إذا كان تشخيص الداء الزلاقي خاطئاً، فإن الاستجابة للنظام الغذائي خال من الغلوتين لن تحصل، وتحدث هذه الحالة خاصةً عند المرضى الذين تكون لديهم الأضداد tTG سلبية وقت التظاهر البدئي، وفي هذه الحالة فإن إعادة القراءة النسيجية من قبل طبيب تشريح مرضي خبير بالأمراض الهضمية مهمة لتحري تشاخيص بديلة.

كما أن فحص الزمر النسيجية HLADQ2,DQ8، وتحري نقص الغاما غلوبيولين، وقياس أضدادDGP ربما تكون مساعدة أيضاً.

إن السبب الأكثر شيوعاً للداء الزلاقي غير المُستَجيب هو: استمرار تناول الغلوتين، والذي يكون غالباً تناولاً غير مقصود أو خفياً، والارتفاع المستمر لأضداد tTG تترافق ترافقاً قوياً مع استمرار تناول الغلوتين[133].

إن قلة تحمل السكريات الثنائية (اللاكتوز والفريكتوز) شائع أيضاً، وخاصةً في الداء غير المُستَجيب البدئي، لذلك فإن التقييم من قبل أخصائي تغذية خبير لتحديد تناول الغلوتين الخفي، وقلة تحمل السكريات الثنائية يُعَدُّ أساسياً في الخطوة اللاحقة[85].

إذا لم يتم يُحدَّد أي سبب غذائي؛ فيجب إعادة خزعة الأمعاء الدقيقة، ومقارنة الموجودات النسيجية مع تلك قبل العلاج، فإذا كانت المخاطية قد شُفِيَتْ أو هناك تحسن جوهري فإن المحددات التشخيصية لاستمرار الأعراض والعلامات[133,134]:

1- تناذر الأمعاء الهيوجة: بنسبة 22%.

2- فرط النمو الجرثومي بالأمعاء: بنسبة 6%.

3- تحسس لأغذية أخرى أو قلة تحملها: بنسبة 1%.

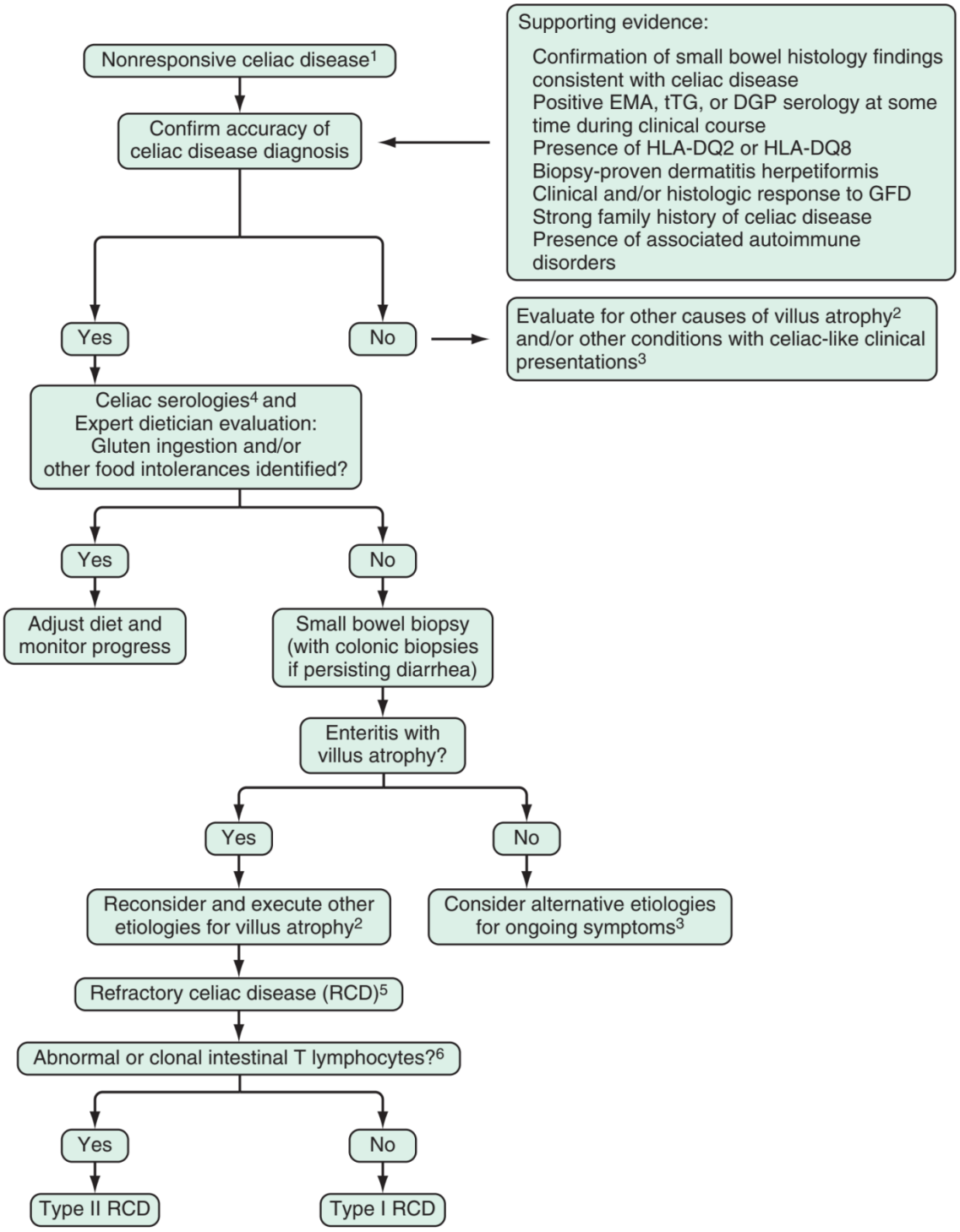
4- قصور البنكرياس.

5- التهاب الكولون المجهري: في حال كان الإسهال عرضاً بارزاً بنسبة 6%.

إذا كانت خزعة الأمعاء للمرة الثانية تُظهِر استمرار التغيرات المتوافقة مع الداء الزلاقي؛ فإنه من المُرجَّح وجود داء زلاقي مُعنِّد.

كما يجب أن يؤخذ بالحسبان الأسباب الأخرى لوجود اعتلال معوي مُشَابِه للداء الزلاقي مثل: فرط النمو الجرثومي، والتهاب الإثني عشر القرحي، ونقص الغاما غلوبيولين، والذرب الاستوائي، وداء الجياردیات، وداء كرون، واعتلال الأمعاء المناعي[133,134].

إن المرضى غير المُستَجيبين للعلاج مع وجود نقص وزن جوهري هم على خطورة أعلى علواً واضحاً لأن يكون لديهم داء زلاقيّ مُعنِّد[133]، **كما هو مُوضَّح في الشكل (1-7).**



الشكل (1–7): يوضح مقاربة داء زلاقي غير مُستَجيب على العلاج[1].

1-14- الداء الزلاقي المُعنّد Refractory Celiac Disease:

يُعرَّف بوجود ضمور زغابي معوي شديد مع أعراض تُقلِّد الداء الزلاقي ودون استجابة للعلاج بالرغم من اتباع النظام الغذائي لمدة 6-12 شهراً بعد استبعاد أسباب الضمور الزغابي أو اللمفوما المعوية[2,3,70]، ويُقسَم إلى نمطين أول وثان، والنمط الثاني هو الأكثر عدوانية[135].

إن الداء المُعنِّد غير شائع عند البالغين إذ تبلغ نسبته 1-2%من الداء المُشخَّص، وهو نادر عند الأطفال، ومن المهم ملاحظة أن الأعراض يمكن أن تستمر عند المرضى المعالجين، ومن المُرجَّح أن السبب يعود إلى أحد الأسباب الأخرى المذكورة سابقاً أكثر من كونه داءً مُعنِّداً[85,136].

1-14-1- التهاب الصائم التقرحي Ulcerative Jejunoileitis:

يُعرَّف بالتهاب الأمعاء القرحي غير الحبيبومي، أو التهاب الصائم غير الحبيبومي، وهو نادر لكنه اختلاط خطير للداء الزلاقي.

يُوصَف بـ: تقرحات وتضيقات بالأمعاء الدقيقة؛ وحتى لو شَخِّصَ تشخيصاً قوياً على أنه التهاب صائم ولفائفي تقرحي فإنه يبقى موضع سؤال؛ لأن اللمفوما تتشخَّص عند كثير من هؤلاء المرضى[137].

في الحقيقة فإن التهاب الصائم واللفائفي يترافق مع اعتلال الأمعاء المرافق للمفوما تائية الخلايا Enteropathy Associated T cell Lymphoma (EATL)، وكانت سابقاً تُشخَّص بالمنسجات الخبيثة.

يجب أن يُشَك بتشخيص التهاب الصائم واللفائفي التقرحي عند مرضى الداء الزلاقي مع نقص وزن، وألم بطني، وإسهال غير مُستَجيب على النظام الغذائي خال من الغلوتين.

تظهر مناطق الإصابة ظهور تقرحات وتضيقات مُسبِّبَةً نزفاً أو انسداداً معوياً على التوالي، وأيضاً يمكن حدوث انثقاب مع حدوث التهاب بريتوان، ويُشخَّص هذا الالتهاب عن طريق: تنظير الأمعاء الدقيقة، أو بالتصوير الظليل، أو بالطبقي المحوري للبطن، أو بالتنظير بالكبسول، أو بتنظير البطن.

يمكن أن يستجيب هذا الالتهاب للنظام الغذائي خال من الغلوتين، ولكن الاستئصال الجراحي لمنطقة التضيق يبقى الطريق الأفضل للعلاج.

هناك خطر عالي لانتشار أو انتقال EATL، ولكن لم يوجد ما يدل على تطور خباثة عند المرضى مع ضبط جيد للداء الزلاقي ولديهم تقرح موضع، وهناك استجابة جيدة للجراحة أو لمثبطات المناعة[138]، وحتى مع غياب الخباثة فإن نسبة البقيا لمرض التهاب الصائم واللفائفي التقرحي لا تتجاوز الـ 50% لمدة 5 سنوات.

1-14-2- الذرب الكولاجيني Collagenous Sprue:

يُوصَف بوجود عصائب كولاجينية تحت الظهارية وبسماكة أكثر من 10 ميكرون في الأمعاء الدقيقة، وبالرغم من عَدِّ المرض الكولاجيني مرضاً مستقلاً عن الداء الزلاقي، فإنه قد لُوحِظَت التوضعات الكولاجينية عند 36% من مرضى الداء الزلاقي[89,139]، لذلك فهنالك عدة تقارير تُظهِر المرضى مع داء كولاجيني ولديهم ارتفاع بأضداد tTG، أو اختلاطات الداء المُعنِّد مثل التهاب اللفائفي التقرحي أو اللمفوما[47,140,141]، وعلى الرغم من أن الداء الكولاجيني مُعنِّد على المعالجة؛ فإن وجود الكولاجين تحت الظهارية لا يعني رفض الاستجابة على النظام الغذائي خال من الغلوتين[142-139]، كما يجب أن يُوضَع بالحسبان تفريقه عن الداء الزلاقي غير المُستَجيب والتهاب الكولون الكولاجيني[113]، وبالمقارنة مع كُلٍّ من الداء الزلاقي والتهاب الكولون المجهري فإن إنذار الذرب الكولاجيني سيء. وإن معظم المرضى يموتون بسبب: الإسهال الشديد، واضطراب الكهارل، وسوء التغذية.

1-14-3- معالجة الداء الزلاقي المُعنّد Treatment of Refractory Celiac Disease:

عند مرضى الداء الزلاقي وبدون وجود سبب يشرح ضعف الاستجابة على النظام الغذائي خال من الغلوتين، فإن هناك علاجات مختلفة (مبنية على دراسات صغيرة) مثل: الستيروئيدات القشرية، ومثبطات المناعة، وبإضافةً الزنك والنحاس على النظام الغذائي[143]، وإن الدليل الذي يدعم استخدام الستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة الأخرى في علاج الداء الزلاقي المُعنِّد مبني على حالات فردية[144].

إن البودوزونايد budeslonide المُغلَّف معوياً غالباً فعَّال في علاج هؤلاء المرضى؛ ويتفوق على الستيروئيدات الجهازية، ففي دراسة أُجرِيَتْ على مرضى داء زلاقي مُعنِّد باستخدام البودوزونايد بجرعة 9 ملغ/يوم؛ حدثت الاستجابة الكاملة عند 16 مريضاً من أصل 29 أي بنسبة 55%، واستجابة جزئية عند 6 مرضى أي بنسبة 21%، وهذا التحسن حدث عند المرضى سواءً بوجود التهاب كولون مجهري أو لا، وإن هذا الدواء تحمله جيد وليس له تأثيرات جانبية خطيرة، وبسبب تأثيره العلاجي الجيد فقد أصبح الدواء الأول لمعالجة الداء المُعنِّد.

أيضاً فإن الميسالامين المُحرَّر من الأمعاء خيار علاجي آمن للمحافظة على هجوع المرض، ولكن أقل استخداماً من البودوزونايد المُغلَّف معوياً [145] .

إن الستيروئيدات القشرية ربما تكون ضرورية عند مرضى الداء المُعنِّد، ربما نستخدم الآزاثيوبرين و6 مركابتوبرين علاجاً مشاركاً مع الستيروئيدات الجهازية للحفاظ على ضبط المرض[146]، ففي دراسة على 13 مريضاً لديهم داء زلاقي مُعنِّد عُولِجوا لمدة شهرين بالسيكلوسبورين بجرعة تؤمن توافر حيوي

بالمصل حوالي 100–200 نانوامل، أدت هذه المشاركة إلى تحسن نسيجي بالزغابات المعوية عند 8 مرضى بنسبة 61%، ومنظر زغابات طبيعية عند 5 مرضى بنسبة 38%.

هذا وتبقى المعالجة بالسيكلوسبوربن لحالات الداء الزلاقي المُعنِّد المُهدِّدة للحياة والمُعنِّدة على المعالجة بالستيروئيدات القشرية، كما أُخبِرَ عن المعالجة المناعية باستخدام انفليكسيماب infliximab [147] .

1-15- الداء الزلاقي والخباثة Celiac Disease and Malignancy:

كان من المعروف سابقاً بوجود خطر حدوث سرطان الجهاز الهضمي عند مرضى الداء الزلاقي والتهاب الجلد الحلئي الشكل بمقدار حوالي 10 أضعاف، وإن خطر حدوث لمفوما لاهودجكن حوالي 40–70 ضعفاً[143].\

أما في الدراسات الحالية، فقد لُوحِظَ في دراسة كبيرة راجعة أُجرِيَتْ في دولة السويد على 12000 مريض (داء زلاقي أو التهاب جلد حلئي الشكل) ما بين عامي 1964 و 1994 م مع متابعة لمدة 10 سنوات وسطياً أشارت أن خطر حدوث الأورام وخاصةً اللمفوما أقل مما هو مُعتَقد[92]، وفي دراسة حشدية إيطالية فإن مرضى الداء الزلاقي لديهم خطر حدوث لمفوما لاهودجكن حوالي 3 أضعاف[148]، بالمقابل في دراسة حشدية أجرتها مجموعة العمل الأوربية بيوميد BioMed في 10 بلدان وجدت أن مُعدَّل حدوث لمفوما لا هودجكن كان 2.3 ضعف عند مرضى الداء الزلاقي بالمقارنة مع الناس الأصحاء.

إن لمفوما الأمعاء الدقيقة غالباً متعددة البؤر ومنتشرة؛ وتُشكِّل حوالي نصف إلى ثلثي الخباثات التي تحدث عند مرضى الداء الزلاقي، وغالباً ما تحدث بعد 20–40 سنة من تاريخ حدوث المرض[92,149]، بينما تكون معظم لمفوما الأمعاء الدقيقة من النمط B عند الناس الأصحاء، فعند

مرضى الداء الزلاقي تكون من النمط T وتُسمَّى Enteropathy Associated T cell Lymphoma(EATL) (هذا المصطلح تصف اللمفوما في الأمعاء وخارج الأمعاء التي تحدث كاختلاط للداء الزلاقي.

إن موجودات الخزعة تُقلِّد الداء الزلاقي غير المُعَالج، وتترافق مع تقرح المخاطية، وتُشَاهد في التهاب الصائم واللفائقي التقرحي، وإن هذه التقرحات قد تكون المنظر التنظيري الوحيد للمفوما، وعلى الرغم من أن بعض مرضى EATL قد يبدون استجابة جزئية أو مُؤَقَّتة للنظام الغذائي خال من الغلوتين، فإن الغالبية لا تُبدِي أي استجابة للنظام الغذائي، فإنه عند المرضى الذين كان لديهم ضبط جيد للمرض على نظام غذائي خال من الغلوتين وحالياً لديهم أعراض مثل: الألم البطني، ونقص الوزن، والإسهال عندها يجب الشك بوجود لمفوما، وقد لا تُميِّز الخزعة اللمفوما عن الداء غير المُعَالج، وإن الأعراض لا تستجيب على النظام الغذائي خال من الغلوتين [150]، وإن هنا الجدل قائم حول أن مثل هؤلاء المرضى كان لديهم داء كامن وأصبح عرضياً عند حدوث اللمفوما,أو داء مُعنِّد بسبب حدوث اللمفوما[47]، أما التظاهرات الأخرى التي تقترح وجود اللمفوما فهي: وجود انسداد بالأمعاء، والنزف، والترفع الحروري، ونقص الألبومين، واعتلال العقد اللمفاوية، وقد يساعد بالتشخيص: الدراسة الشعاعية للأمعاء، وتنظير الأمعاء مع خزع من المخاطية على عدة مستويات، والتصوير باستخدام الكبسول، أو الطبقي المحوري، أو الرنين المغناطيسي للبطن.

وُصِفَ أيضاً عند مرضى الداء الزلاقي اعتلال العقد المساريقية مع تكهف مركزي سواءً بوجود اللمفوما أم لا[151,152].

إذا كان مشعر الشك عالياً بوجود اللمفوما وفي حال كانت الاستقصاءات السابقة لم تُشَخِّص لمفوما، فعند ذلك تكون الخزعة الجراحية مُستَطبة لكامل ثخانة الأمعاء عبر فتح البطن أو تنظيره؛ مع

فحص دقيق لكل الأمعاء والعقد اللمفاوية، وحتى مع هذه الإجراءات الراضة فقد يكون تشخيص EATL صعباً.

إن EATL عامةً قاتلة، فإن مُعدَّل البقيا لمدة سنة أو لخمس سنوات 31% أو 11% على التوالي، وقد أُخبِرَ عن بقيا طويلة الأمد نسبياً عبر دراسة صغيرة وذلك بعد استخدام العلاج الكيميائي[153].

تُشكِّل الأورام الأخرى وخاصةً أورام البلعوم والمري والأمعاء الدقيقة حوالي ثلث الأورام المرافقة للداء الزلاقي، وهي تصيب الأعمار > 50 سنة، فلقد أشارت دراسة سويدية إلى زيادة خطورة حدوث أورام الأمعاء الدقيقة والمري والبلعوم والكبد البدئية[92]، أيضاً فإن مرضى التهاب الجلد الحلئي الشكل على خطورة لحدوث الأورام مع زيادة في خطورة حدوث اللمفوما واللوكيميا؛ ولكن دون زيادة في حدوث سرطانات الجهاز الهضمي بالمقارنة مع الداء الزلاقي.

إن آلية زيادة شيوع الخباثات المراقفة للداء الزلاقي غير معرفة، فقد تكون: زيادة فعالية الانقسام الخلوي في الخبايا، وزيادة دوران اللمفاويات في الصفيحة المخاطية، واختراق المخاطية المعوية المُتَأذِيَة من قبل العوامل المسرطنة، والخمج بالفيروسات المُسرطِنة، والاضطرابات في الجهاز المناعي المخاطي، فإن كل ذلك من الممكن أن تكون عوامل مُحتَمَلة، فلقد وُجِدَ في دراسة سويدية أن زيادة خطر الخباثات التي تصيب البالغين وذلك خلال 10 سنوات من المتابعة قد تناقصت تناقصاً ملحوظاً، وهذا يشير إلى أن التزام المريض بالنظام الغذائي خال من الغلوتين لـ 5 سنوات يُقلِّل خطر الخباثات[122].

1-16- الإنذار Prognosis:

إن الداء الزلاقي ذو إنذار جيد إذا شُخِّصَ تشخيصاً مبكراً واتَّبَع المريض النظام الغذائي خال من الغلوتين مدى الحياة. وبالمقابل فإذا شُخِّصَ متأخراً وكان التزام المريض بالنظام الغذائي خال من

الغلوتين غير كامل فإنه يمكن أن يظهر لدى المريض أعراض سوء التغذية، ويمكن أن تحصل الوفاة بسبب الاختلاطات مثل: الإنتانات المتكررة، والخباثات.

أُخبِرَ عن وجود زيادة في المواتية mortality لدى مرضى الداء الزلاقي، وقُدِّرَت بنسبة ما بين 1.9–3.4 ضعفاً[154,155] خاصةً عند المرضى الذين لم يتبعوا نظاماً غذائياً خالياً من الغلوتين أو مرضى الداء المُعنِّد أو لمفوما الأمعاء، ففي دراسة شملت 355 مريض داء زلاقي في دولة فلندا، فإنه على الأقل كانت نسبة 83% من الذين التزموا بالنظام الغذائي خال من الغلوتين كان لديهم مُعدَّل بقيا لمدة 5 سنوات يماثل الناس الأصحاء[102].

إن مُعدَّل النمو والتطور عند الأطفال والأولاد المُصَابين يعود للطبيعي عند استبعاد الغلوتين من الغذاء، أما عند البالغين فبعد اتباع النظام الغذائي خال من الغلوتين لُوحِظَ عودة الوظائف الامتصاصية للأمعاء إلى طبيعتها، وزالت معظم المظاهر السريرية، وعلى كلٍ فإن بعض الاختلاطات مثل: اعتلال الأعصاب المحيطية، والرنح، والكسور المرضية التالية لتلين عظام شديد خاصةً بوجود فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.ربما لا تزول زوالاً كاملاً.

إن التأثير المُحتَمَل لاتباع نظام غذائي خال من الغلوتين عند مرضى الداء الكامن للوقاية من تطور الأمرض المناعية الأخرى لا تزال غير معروفة.

<u>هناك عدة أدلة تقترح أن الداء الزلاقي ليس مرضاً مستديماً لعدة أسباب:</u>

1- متابعة الأطفال والذين شُخِّصَ لديهم داء زلاقي: أظهرت أن 10–20% حدث لديهم داء متأخر أو تحمل للغلوتين خلال مرحلة المراهقة.

2- لُوحِظَ في حالات فردية أن الآفات المخاطية النموذجية للمرض يمكن أن تختفي خلال مرحلة اليفاعة[156].

إن العوامل المتعلقة بإختفاء الاعتلال المعوي بالغلوتين أو غيابه لا تزال غير معلومة.

إذا استمر تناول الغلوتين إلى مرحلة البلوغ، فإن معظم المرضى لسوء الحظ سيحدث لديهم نكس للأعراض.

1-17- العلاجات المستقبلية Future Therapies:

إن تطور معرفة الداء الزلاقي من حيث الوبائية والآلية الإمراضية وتطور معالجة الداء الزلاقي المُعنِّد، كل ذلك شجع البحث عن طرق علاجية بديلة أو مرافقة للمعالجة التقليدية[16].

إن العالم شان وزملاؤه Shan اكتشفوا أن المعالجة بمشاركة ببتيدات الغلوتين مع أنزيمات هاضمة في ظروف تماثل الحالة الطبيعية فإن هذه المشاركة تُطلِق الببتيد المقاوم للبروتياز protease-resistant 33-amino acid peptide (مؤلف من 33 حمضاً أمينياً)، وقد نُسِبَ مقاومة هذا الببتيد للهضم بأنزيمات بشرية إلى التركيز العالي من البرولين proline ضمنه[157].

إن تناول أنزيم الغلوتيناز glutenase المأخوذ من البكتيريا أو من مُشتَقات الحبوب تُدرَس اليوم خيارات علاجية[158]، كما دُرِسَت نفوذية الأمعاء الدقيقة عند مرضى الداء الزلاقي؛ ولُوحِظَ زيادة في هذه النفوذية، ويمكن عبور الغلوتين عبر جدار الظهارية ويُلتَقط الغلوتين بعدها من قبل الخلايا المقدمة للمُستَضِد ليتم تفعيل الخلايا التائية الخاصة بالغلوتين.

إن لارازوتايد أسيتات larazotide actate هو ببتيد ثماني، يُثبِّط نفوذية الجزء المجاور للخلوي، وهذا الببتيد يُفرَز من ضمة الكوليرا[159]، وفي التجارب السريرية المبكرة فإن اللارازوتايد قد أظهر نتائج واعدة بمنع حدوث الأعراض والعلامات للداء الزلاقي خلال اختبار تحدي الغلوتين[160].

أيضاً هنالك اختبارات للتعديل الجيني للقمح لإزالة الببتيدات السامة.

الفصل الثاني: عوز الحديد عند المرضى المصابين بالداء الزلاقي

Iron Deficiency in Patients 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[161].

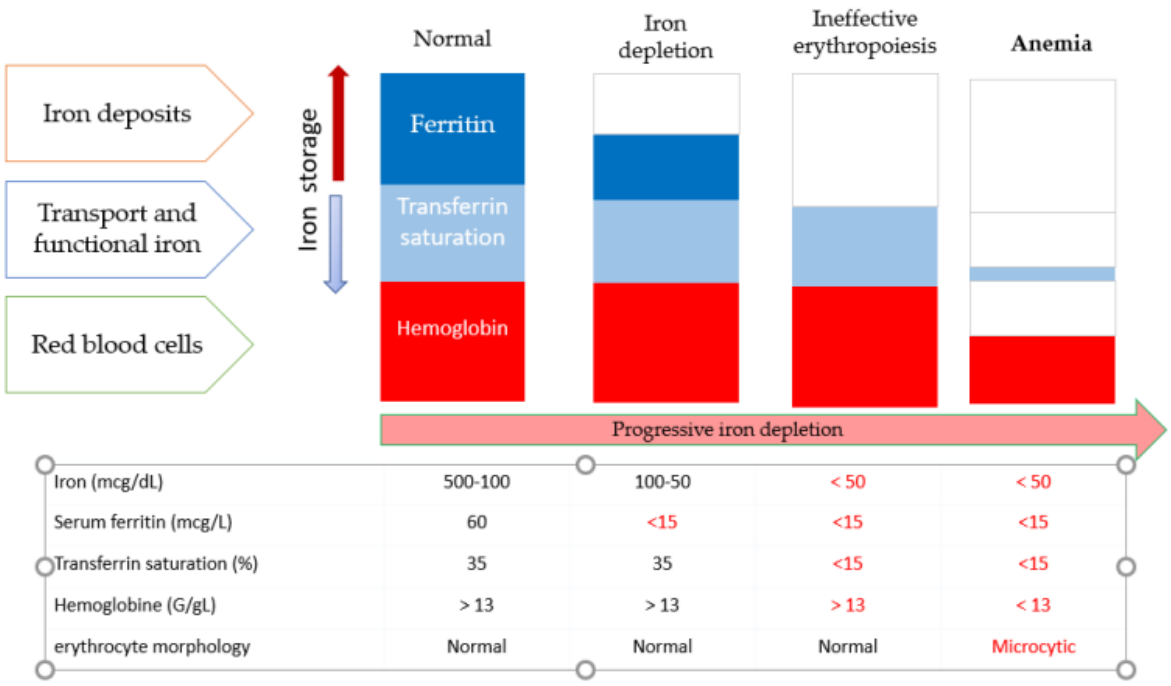
يُعَدُّ عوز الحديد iron deficiency (ID) أكثر حالات العوز شيوعاً في العالم، ويؤثر على أكثر من ملياري شخص على مستوى العالم، وعلى الرغم من انتشاره خاصةً في البلدان النامية، إلا أنه لا يزال يمثل مشكلة كبيرة حتى في العالم المتقدم[161].

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[162].

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[163].
- ❖ 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)[164].

❖ 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[161]، **كما هو مُوضَّح في الشكل (1-8).**



الشكل (1-8): يوضح تشخيص عوز الحديد ID [161].

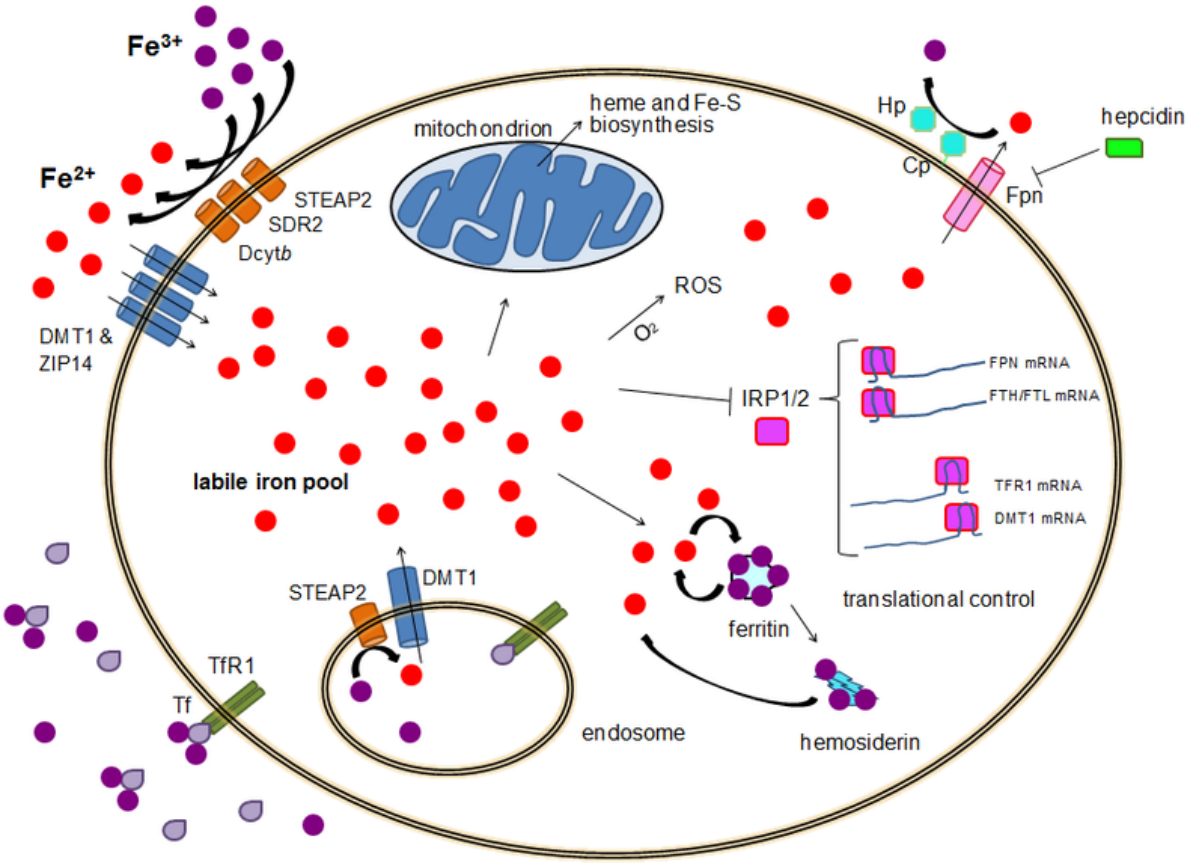
❖ يمكن أن يرتبط فقر الدم بعوز الحديد IDA أيضاً بأسباب أخرى لفقر الدم ونقص التغذية الأخرى[161].

❖ 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[161].

❖ **يتم استقلاب الحديد كما يلي:**

- ✓ يوجد الحديد الغذائي أساساً بشكله المؤكسد Fe^{+3} غير المهم حيوياً ويجب أولاً استقلابه إلى شكل Fe^{+2} بواسطة أنزيمات مُرجعة للحديد ferrireductase الذي 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[164].
- ✓ 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[164].
- ✓ يرتبط الحديد المُحرَّر في الدورة الدموية بالترانسفيرين، وينتقل إلى مواقع الاستخدام والتخزين، ويُستَخدم حوالي 30–40٪ من قدرة الترانسفيرين على الارتباط بالحديد في الظروف الفيزيولوجية العادية وبالتالي يوجد ما يقارب 4 ملغ من الحديد المرتبط بالترانسفيرين، ويُعَدُّ هذا أهم تجمع للحديد في الجسم، بعدها يدخل الحديد المرتبط بالترانسفيرين إلى الخلايا المُستَهدفة (كريات الدم الحمراء أساساً 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 [164].

- ✓ 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[165].
- ✓ إن hepcidin هو المنظم الرئيسي لتوازن الحديد الجهازي، ويُنسِّق hepcidin استخدام الحديد وتخزينه، وهو وسيط في دورة الحديد بين الكبد والأمعاء[161]، **كما هو مُوضَّح في الشكل (1–9).**



الشكل (1–9): يوضح استقلاب الحديد Iron Metabolism [161].

2-3- الاختبارات 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 روتينياً 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.، وإنّ كلاً من (MCV والنسبة المئوية) هي مؤشرات سريعة (يمكن إجراؤها بسرعة) وأكثر حساسية لعوز الحديد الوظيفي[161].

2-3-2- فيريتين المصل Serum Ferritin:

هو بروتين سكري مستقر يعكس بدقة مخازن الحديد في الجسم وذلك في حالة لا توجد 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 وترتفع مستوياته عند وجود إنتان أو التهاب فعال)[161].

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[161].

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

وجدت الدراسات أن sTfR مقياس حساس لإمداد الحديد في الأنسجة (وليس من مركبات الطور الحاد) فبالتالي لا يتأثر بالالتهابات، 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 [161].

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)[161].

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 عديد 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[161].

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 حدوثاً منفصلاً أو في وقت واحد)، وقد يكون لدى بعض المرضى عوز حديد بدون فقر الدم، ويجب إجراء الاختبارات لكشفه قبل تطور فقر الدم[161].

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 بعضهم أعراض قد تشمل الآتي[161]:**

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، إضافة إلى هشاشة الأظافر، وزوال حليمات اللسان، وتساقط الشعر[161].

8- عند الأطفال: نقص تطور عقلي عند الرضع المصابين بـ IDA، وقد يُسهِم أيضاً إسهاماً سلبياً في السلوك العاطفي والاجتماعي للرضع[166]، كما أن نقص المواد الغذائية عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي (حمض الفوليك والزنك والكوبالامين والنياسين والبيوتين) يُسهِم في تفاقم هذه الأعراض[161].

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[167]، 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)[161].

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 [168] على الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 1-12 سنة، فمجموعة 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، وأُكِّدَتْ الإصابة بالداء الزلاقي من الناحية النسيجية في 4٪ من الأطفال الذين يعانون من فقر الدم المتوسط إلى الشديد.

كما تحظى الدراسة التي أجراها شهرياري وزملاؤه .Shahriari et al [169] باهتمامٍ كبير، وشارك 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 الإثني عشر والعفج، ومن المثير للاهتمام أن تواتر الاختبارات المصلية الإيجابية في المجموعة المُصَابة بمقاومة IDA على العلاج كانت أعلى علواً بارزاً 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 [170].

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٪[171].

قام الباحث ساكونن وزملاؤه .Saukkonen et al [172] بمقارنة مجموعة متنوعة من المتغيرات السريرية والمصلية والنسيجية بين مرضى الداء الزلاقي الذين شُخِصوا حديثاً والذين يعانون من فقر الدم أو لا يعانون منه، فإن 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 بوصفه عرضاً بارزاً علامات مرض أكثر شدة من أولئك الذين يعانون من الإسهال.
2- يعاني مرضى الداء الزلاقي مع فقر الدم من أعراض لمدة أطول ونتائج مخبرية ونسيجية أكثر شدة عند التشخيص.
3- أظهر مرضى فقر الدم أيضاً استجابة نسيجية أبطأ بما في ذلك تعاف أسوأ في نسبة الزغابات المعوية وانخفاض ملحوظ 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[172].

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

عادةً ما يحدث الشفاء من فقر الدم في غضون عامٍ واحد بعد البدء بنظام غذائي صارم خال من الغلوتين، حتى بدون مكملات الحديد الإضافية في معظم الحالات[173]، لكن يستمر فقر الدم بعوز الحديد لدى بعض المرضى المصابين بالداء الزلاقي على الرغم من اتباع نظام غذائي دقيق خال من الغلوتين .

أجرى الباحث سانسوتا وزملاؤه .Sansotta et al [174] على الأطفال الذين أعمارهم < 18 عاماً وعلى البالغين الذين أعمارهم > 18 عاماً، وكان مجموع المرضى 554 حالة (227 طفل) مصابين بالداء الزلاقي، وكان 48٪ من البالغين و 8٪ من الأطفال يعانون من IDA وقت التشخيص، ووجِّهَ جميع المرضى لبدء نظام صارم خال 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[161].

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 عديد من العناصر الغذائية بما في ذلك الحديد وفيتامين B12 وحمض الفوليك والنحاس والزنك[175]، 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[161].

قام الباحث هاربر وآخرون .Harper et al [176] بتقييم مجموعة متنوعة من العوامل الدموية والمتعلقة بالتغذية في ما مجموعه 405 من مرضى الاضطرابات الهضمية، فإن 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 أنه لا يوجد فرق كبير في نسبة الأفراد الذين يعانون من نقص B12 والأفراد الذين يعانون من نقص حمض الفوليك[161].

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[161].

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

إن الملتوية البوابية تُسهِم في توازن مخازن الحديد، وقد أفادت عديد من الدراسات أن إنتان الملوية البوابية مرتبطة بفقر الدم بعوز الحديد[177].

درس الباحث هوداك وزملاؤه .Hudak et al [178] انتشار مخازن الحديد المُستنفَذة بين المرضى المصابين بالملتوية البوابية بالمقارنة مع المرضى غير المصابين بالملتوية البوابية، وأظهر 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[179]، ووجود التهاب الأمعاء اللمفاوي (وهي آفة مشتركة مع الداء الزلاقي نفسه[180].

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 [181] 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 عديداً من الخلايا المعوية glycocalyx)، وغياب في الزغابات الدقيقة بعد الاعتماد على الحمية الخالية من الغلوتين[175]، كما أن التغييرات الجزيئية للخلايا المعوية مسؤولة عن IDA في المرضى الذين يعانون من حساسية الغلوتين غير الزلاقية Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)، ويوجد IDA في ما يصل إلى 20٪ من الحالات[182].

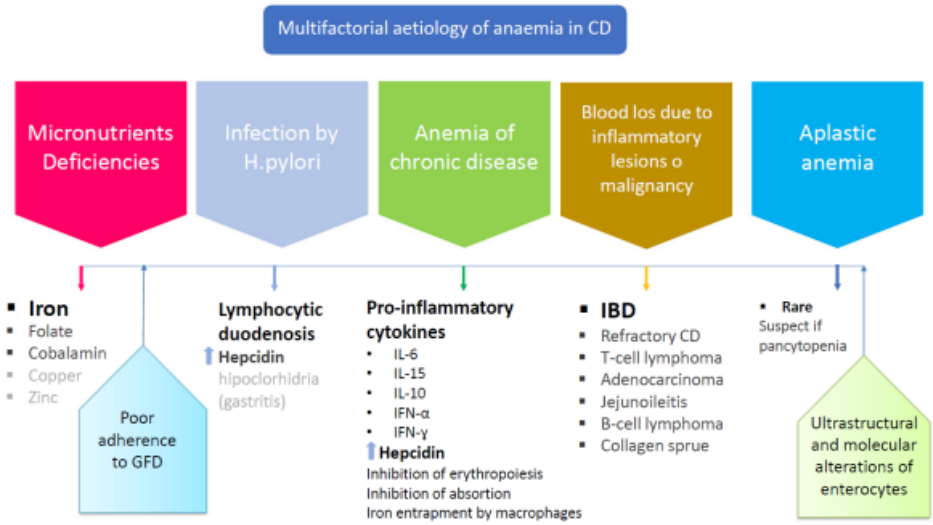
2-7-4- فقر الدم المرافق بسبب الأمراض الالتهابية Blood Loss Due to Inflammatory Diseases والأمراض المزمنة:

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) [183].

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 [184].

كما هو مُوضَّح في الشكل (1-10).



الشكل (1-10): يوضح الأسباب متعددة العوامل المؤثرة على حدوث قفر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي[161]

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 حين 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 وللبالغين[185]، ويجب تعديل هذه المستويات صعوداً في حال وجود التهاب أو إنتان بحيث يرتفع الحد الفاصل لتشخيص IDA إلى 30–50 مكغ/ليتر[161]، **ويوضح الجدول (1–6) القيم الأخرى لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد IDA عند مرضى الداء الزلاقي.**

الجدول (1–6): يوضح القيم الأخرى لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد عند مرضى الداء الزلاقي[161]
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 Increase in sTfR to a 10–14 mg/L
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– تعويض 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[161].

الجدول (1-7): يوضح استطبابات وعتبات قيم الهيموغلوبين لنقل كريات الدم الحمراء عند البالغين المصابين بفقر الدم الحاد أو المزمن[161]

فقر دم حاد	فقر دم مزمن
Hb < 7 غ/دل عند المرضى الذين لا يعانون من أمراض وعائية قلبية أو رئوية(A)، أو علامات قصور قلبي أو تنفسي(B).	Hb < 5 غ/دل عند المرضى الذين لا يعانون من أمراض وعائية قلبية أو رئوية(A)، أو علامات قصور قلبي أو تنفسي(B).
Hb < 8 غ/دل عند المرضى الذين يعانون من أمراض وعائية قلبية أو رئوية(A).	Hb < 6 غ/دل عند المرضى الذين يعانون من أمراض وعائية قلبية أو رئوية(A).
Hb < 9-10 غ/دل عند المرضى الذين يعانون من علامات قصور قلبي أو تنفسي(B).	Hb < 7 غ/دل عند المرضى الذين يعانون من علامات قصور قلبي أو تنفسي(B).
(A) تعبر عن عوامل الخطورة القلبية التي تؤثر على قرار تراكيز نقل كريات الدم الحمراء عند المرضى الذين يعانون من فقر دم حاد وتشمل هذه العوامل: 1- متلازمة إكليلية حادة مع نقص تروية فعَّال. 2- ألماً صدرياً خناقياً. 3- تغيرات تخطيطية تقترح وجود نقص تروية قلبية. 4- هبوط ضغط انتصابي أو تسرع قلبي لا يستجيب عل تعويض السوائل. 5- زلة تنفسية شديدة أو تسرع قلبي شديد	(B) تعبر عن علامات قصور قلبي أو تنفسي (وهي تُستَطب في حالة نقص الأكسجة الحاد (على سبيل المثال الناجم عن نزف حاد حيث تبقى مستويات الهيموغلوبين مرتفعة بسبب نقص الحجم الدموي)، وتشمل هذه العلامات: 1- تسرعاً قلبياً. 2- هبوط ضغط دموي شرياني. 3- زلة تنفسية. 4- ألماً خناقياً. 5- نقص أكسجة.

على الراحة. **6- داءً وعائياً إكليلياً، وقصور قلب، وعند التخطيط للجراحة للمريض المقبول، أو متلازمة إكليلية حادة بدون نقص تروية قلبية فعَّال (في هذه الحالة نقترح نقل كريات دم حمراء في حال كان Hb < 7.5 غ/دل**	

2-8-3- متى تُجدَّد مخازن الحديد وكيف ولمن؟

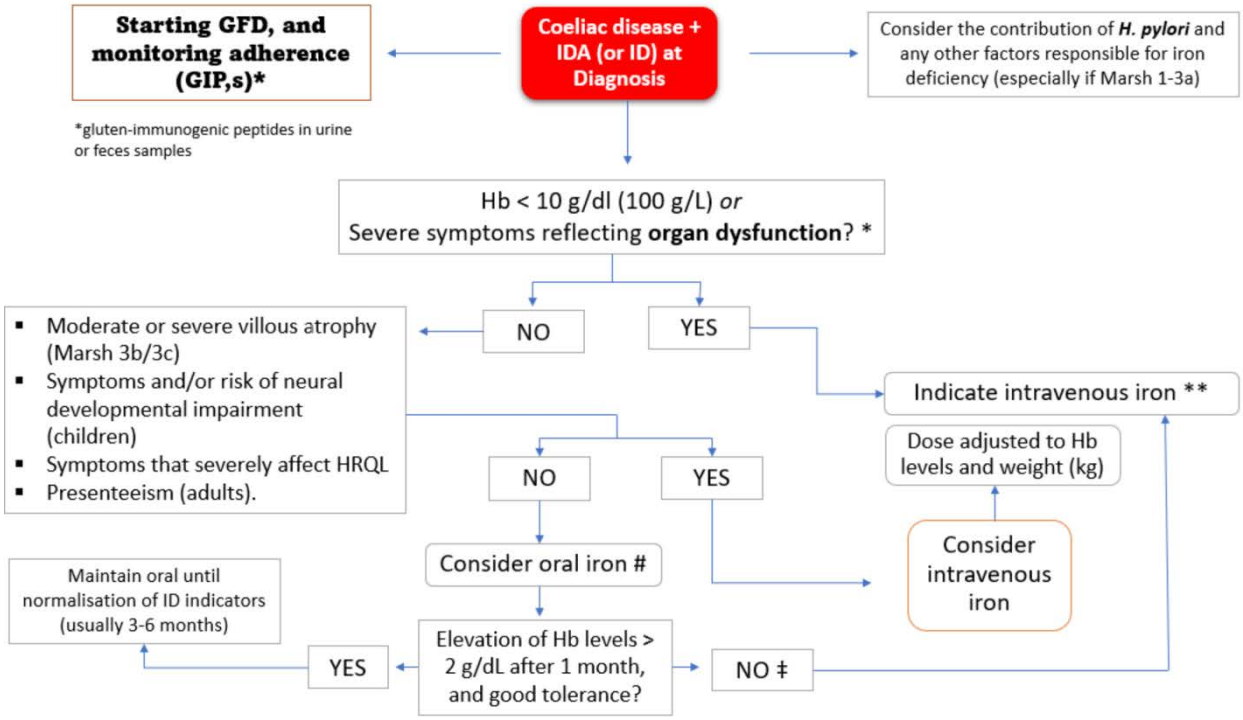
إن الحمية الخالية من الغلوتين تقوم بتحسين ضمور الأمعاء، كما أنه لديها أثر في انخفاض الالتهاب الحاصل في مخاطية الأمعاء إضافة إلى التصحيح التدريجي لفقر الدم، وبالتالي فإن الآلية ذات شقين: زيادة امتصاص الحديد، والتقليل من تأثيرات الوسائط الالتهابية المختلفة على توازن الحديد وتشكل كريات الدم الحمراء.

إن شفاء فقر الدم يحدث بالتوازي مع عودة التغيرات النسيجية للغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة إلى الحالة الطبيعية وذلك دون وجود إعطاء لمركيات الحديد، كما تُستَعاد مخازن الحديد في 50٪ فقط من الحالات دون إعطاء لمركبات الحديد، وبالتالي فإنه في هذه المرحلة تُحدَّد مؤشرات تعويض الحديد من خلال تأثير عوز الدم على: الأعراض، وارتباط الحالة الصحية بنوعية الحياة HRQL، وانخفاض إنتاجية العمل، والآثار الضارة لفقر الدم على الأمراض المصاحبة وخاصةً عند المرضى المتقدمين بالعمر[161].

2-8-4- هل نقوم بإعطاء الحديد عن طريق الفم أو الوريد؟

إن قرار تعويض مخازن الحديد وذلك عن طريق إعطاء الحديد إما عن طريق الفم أو عن طريق الوريد هو قرار مختلفٌ عليه، ويعتمد هذا القرار أساساً على: شدة الأعراض، وتحمل الحديد وكفاءته عن

طريق الفم، وتلك العوامل التي تتنبأ بوجود استجابة ضعيفة للحديد الفموي (على سبيل المثال: شدة الآفة النسيجية، وضعف الالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين، أو فقدان الدم بسبب الآفات المخاطية مثل: التهاب الأمعاء المصاحب، والتهاب الصائم)، **ويُوضِّح الشكل (1–11) خوارزمية كيفية اختيار إعطاء الحديد الفموي والحديد الوريدي[161].**



الشكل (1–11): يوضح خوارزمية مُقتَرحة لتعويض الحديد في المرضى الذين يعانون من داء زلاقي و فقر دم بعوز الحديد أو حمية غالية من الغلوتين، حيث GFD: نظام غذائي خال من الغلوتين، و GIPs: الببتيدات المناعية للغلوتين في عينات البول أو البراز، HRQL: نوعية الحياة المتعلقة بالصحة. في حالة وجود أعراض خفيفة نفكر في وقف إعطاء الحديد وننتظر زوال الآفات بعد الحمية الخالية من الغلوتين، أما ‡ فتشمل بعض أسباب رفض الاستجابة لتعويض الحديد عن طريق الفم الناجم المتضمن ضعف الالتزام ب الحمية الخالية من الغلوتين (ضع في حسابك وجود ببتيدات مناعية للغلوتين GIPs في عينات البول أو البراز مؤشراً على ضعف الالتزام)، والاستجابة النسيجية البطيئة لـ الحمية الخالية من الغلوتين Gluten Free Diet (GFD) (المرضى ذوي الاستجابة البطيئة)، والداء الزلاقي المعند (الناكس)، وفقدان الدم بسبب الآفات المخاطية (داء كرون، والتهاب الصائم ، والأورام الخبيثة)[161].

2-8-5- محددات لإعطاء الحديد عن طريق الفم Oral Iron Considerations:

إن الحمية الخالية من الغلوتين GFD لوحدها قد تُحسِّن من الأشكال الخفيفة لفقر الدم بعوز الحديد في المرضى الذين يعانون من الداء الزلاقي، ولكن في الواقع تُعَدُّ GFD الوسيلة الأساسية للوقاية من فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي بعد التشخيص، ومع ذلك فإن الشفاء قد يكون بطيئاً، وقد يؤدي إعطاء الحديد إلى تسريع تعويض مخازن الحديد في الجسم؛ وبالتالي زوال أعراض عوز الحديد بذاتها، ويمكن أن تكون هذه الاستراتيجية مفيدة خاصةً في تلك الحالات التي تعاني من أشكال خفيفة من اعتلال الأمعاء (Marsh 1-3a)؛ خاصةً إذا كان الالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين غير جيد، وأيضاً هنالك عدد من الموانع التي تحول دون اتباع حمية خالية من الغلوتين وذلك لأن الغلوتين موجود في عديد من الأطعمة[161].

غالباً ما يكون العلاج البديل بمركبات الحديد الفموية غير فعَّال، ولا يمكن تحمله تحملاً جيداً في المرضى الذين يعانون من أشكال متقدمة من اعتلال الأمعاء (Marsh 3b-3c)، وذلك لأن الحديد غير المُمتَص يقوم بإثارة الغشاء المخاطي للإثني عشري وهو سبب عديد من الآثار الضارة، ويوضح الجدول (1-8) بعض المحددات الخاصة فيما يتعلق بتعويض مركيات الحديد عن طريق الفم بدل الإعطاء الوريدي[161].

الجدول (1-8): يوضح إرشادات ومحددات فيما يتعلق بتعويض الحديد عن طريق الفم[161]
تعتمد جرعة الحديد الفموي على عمر المريض، وعوز الحديد المُقدَّر، ومدى سرعة تصحيحه، والآثار الجانبية لإعطاء مركبات الحديد عن طريق الفم.
يتحسن الامتصاص عندما يؤخذ الحديد في وسط حمضي معتدل، لذلك يُوصَى بتناول الحديد مع حمض الأسكوربيك (250-300 ملغ) أو نصف كوب من عصير البرتقال، وتحتوي بعض تركيبات غلوكونات الحديديك ferric gluconate على حمض الأسكوربيك مع 80 ملغ من عنصر الحديد elemental iron.
بعض المكونات الغذائية مثل: الفوسفات والعفص (الموجودة في القهوة والشاي والكاكاو والنبيذ

الأحمر)، تمنع امتصاص الحديد، وإن المواد الغذائية الأخرى التي تُضعِف الامتصاص هي: الحبوب والألياف الغذائية والبيض والحليب؛ وعموماً أي أطعمة تحتوي على نسبة عالية من الكالسيوم، وتُشكِّل عديد من هذه العناصر بانتظام جزءاً من وجبات إفطار المرضى، لذلك تُوصِي خصائص المنتج لمعظم منتجات الحديد عن طريق الفم بتناول الحديد عن طريق الفم قبل 1 ساعة على الأقل أو 2 ساعة بعد تناول الطعام. ومع ذلك على الرغم من أن إعطاء الحديد عن طريق الفم مع الطعام يُقلِّل من الامتصاص، إلا أنه يحسن التحمل tolerance الذي يُعَدُّ أحد الاستراتيجيات التي يستخدمها عديد من الأطباء في حالة حدوث آثار جانبية.
من الأفضل امتصاص الحديد كـ ملح حديدي (Fe^{++}) في وسط حامضي معتدل، وإن حموضة المعدة مفيدة ولكن عند إضفاة الأدوية التي تُقلِّل من حموضة المعدة (على سبيل المثال: مضادات الحموضة، وحاصرات مستقبلات الهيستامين، ومثبطات مضخة البروتون PPI) فإنها قد تُضعِف امتصاص الحديد. أما الأدوية الأخرى التي تُضعِف امتصاص الحديد عن طريق الفم هي: مكملات الكالسيوم calcium supplements، وبعض المضادات الحيوية (مثل: الكينولون والتتراسيكلين)، وبالتالي يجب أن يُؤخَذ الحديد عن طريق الفم على الأقل 2 ساعة قبل أو بعد هذه الأدوية. **تُعَدُّ الكبسولات المُغلَّفة المعوية أو ذات التحرير المستديم sustained-release أقل كفاءة للامتصاص عن طريق الفم وذلك لأن الحديد يتم تحريره في القسم القاصي distally من الأمعاء (أو لا يُطلَق على الإطلاق).**
إن الأعراض الهضمية الناجمة عن تناول الحديد عن طريق الفم شائعة: وتشمل طعماً معدنياً، وعسر هضم، وغثياناً وإقياء، وانتفاخ بطن، وإسهالاً، وإمساكاً، وقد ينزعج بعض المرضى أيضاً من البراز الأخضر الداكن أو قطراني tarry stools (يجب تحذيرهم إذا كانوا سيخضعون لتنظير القولون). ترتبط المكملات الغذائية التي تحتوي على كميات أقل من عنصر الحديد بسمية أقل في الجهاز الهضمي خاصة عند المرضى المسنين.

<u>ومن هذه المركبات التي تحتوي الحديد والتي يمكن إعطاؤها عن طريق الفم نذكر[161]:</u>

<u>1- سلفات الحديدي Ferrous Sulfate (FS):</u> هو العلاج الأكثر استخداماً لتعويض الحديد عن طريق الفم في الأطفال، وجرعة الحديد المُوصَى بها هي: 2–6 ملغ/كغ/يوم من عنصر الحديد، أما جرعة المراهقين والبالغين 100–200 ملغ يومياً، وفي بعض الأحيان فإن هذه الجرعات العالية عن طريق الفم تُسبِّب انخفاضاً متناقضاً في امتصاص

الحديد بسبب عوامل مثل: ارتفاع مستويات هيبسيدين البلاما hepcidin، ففي الممارسة السريرية تكون المركبات التي تقدم 40–80 ملغ من عنصر الحديد عند تناولها مرةً واحدة (80 ملغ) أو مرتين (40 ملغ/12 ساعة) يومياً فعَّالة بنفس القدر وأفضل تحملاً[161].

2– إن السمية المرتبطة بالحديد عن طريق الفم أعلى عند المرضى المسنين: فإن هؤلاء المرضى يجب أن يُعطُوا جرعات أقل من مركبات الحديد، وفي الواقع فإن الجرعات 15 أو 50 أو 150 ملغ من عنص الحديد قد يكون فعَّالاً بنفس القدر في رفع مستويات الهيموغلوبين والفيريتين، في حين أن الآثار الضارة أقل شيوعاً مع الجرعات المنخفضة، وبالتالي من الأفضل إعطاء جرعات منخفضة عند المرضى المسنين[161].

3– تتضمن استراتيجيات تقليل الآثار الجانبية وتحسين التحمل ما يلي[161]:

- الحد من الجرعة: بجرعة ≤80–100 ملغ من عنصر الحديد يومياً).
- تقسيم الجرعة الكلية: وذلك بأخذها على جرعتين يومياً أو زيادة الوقت بين الجرعات (على سبيل المثال: كل يومين)[161].
- تبديل المركب الذي يحوي على الحديد (التركيبة المشتركة بين الحديد ومركب آخر): (على سبيل المثال: التحويل من سلفات الحديدي إلى غلوكونات الحديدي)، أو شكل الدواء المُستَخدم (على سبيل المثال: التحويل من الأقراص إلى المحلول الفموي) مما يسهل معايرة الجرعات[161].
- تتضمن بعض الحلول المقترحة لتحسين امتصاص الحديد عن طريق الفم في القرص المضغوط وذلك عن طريق استخدام: probiotics مثل Lactobacillus plantarum 299v، أو prebiotics مثل: الإنولين المُخصَّب بقليل الفركتوز

oligofructose enriched inulin)، إضافة إلى استخدام ferrous bisglycinate chelate (FBC)، أو المركب الأحدث Feralgine: وهو مركب يتألف من FBC وحمض الألجنيك، طُوِّرَ مؤخراً لتحسين التوافر البيولوجي و تحمل الحديد الفموي، وإن Feralgine و FBC فعالان بجرعة 30–40٪ مقارنةً ب سلفات الحديد، وأظهرت عديد من الدراسات فعالية وسلامة FBC في علاج فقر الدم بعوز الحديد عند كلٍ من البالغين والأطفال دون إظهار أية آثار جانبية، إضافة إلى ذلك فلقد أكدت الدراسات الحديثة التي أُجرِيَت على مرضى الداء الزلاقي البالغين على وجود المستوى الجيد لامتصاص وتحمل Feralgine عند المرضى الذين يعانون من فقر الدم وكذلك عند المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي وكذلك عند مرضى الداء الزلاقي في بداية التشخيص[161].

- هنالك بديل آخر يهدف إلى الحد من مخاطر الآثار الضارة المرتبطة بسلفات الحديدي: وهو الحديد السكري Sucrosomial iron وأكدت دراسة على فعالية الحديد السكري وسلامته (30 ملغ/يوم) مقابل سلفات الحديدي (105 ملغ/يوم)، في عند المرضى الذين يعانون من داء زلاقي وبعد متابعة لمدة 90 يوماً، أظهرت كلتا المجموعتين زيادة في مستويات الهيموغلوبين مقارنةً بخط الأساس (+10.1٪ و +16.2٪ على التوالي)، وتحسناً كبيراً في جميع أعراض فقر الدم بعوز الحديد، وإن المرضى الذين عُولِجُوا بـ الحديد السكري أبدوا نقصاً في آلام البطن والشرسوف ، ونقصاً في انتفاخ البطن، ونقصاً في حدوث الإمساك، ويمكن أن يكون الحديد السكري فعَّالاً في توفير مكملات الحديد عند المرضى الذين يصعب علاجهم مثل المرضى الذين يعانون من داء زلاقي وفقر دم بعوز الحديد والمعروف عنهم بفقد

تحملهم لسلفات الحديدي[161].

4- يمكن عد الاستجابة للعلاج بالحديد عن طريق الفم جيدة عند: ملاحظة زيادة في مستويات الهيموغلوبين لا تقل عن 2 غ/دل في غضون 3-4 أسابيع، وهو ما يرتبط أيضاً بتحسن في الصحة البدنية[161].

5- إذا لم يُتحَمَّل الحديد عن طريق الفم، أو لم يُمتَص بسبب التهاب الأمعاء، عندها يجب إعطاء الحديد عن طرق الوريد[161].

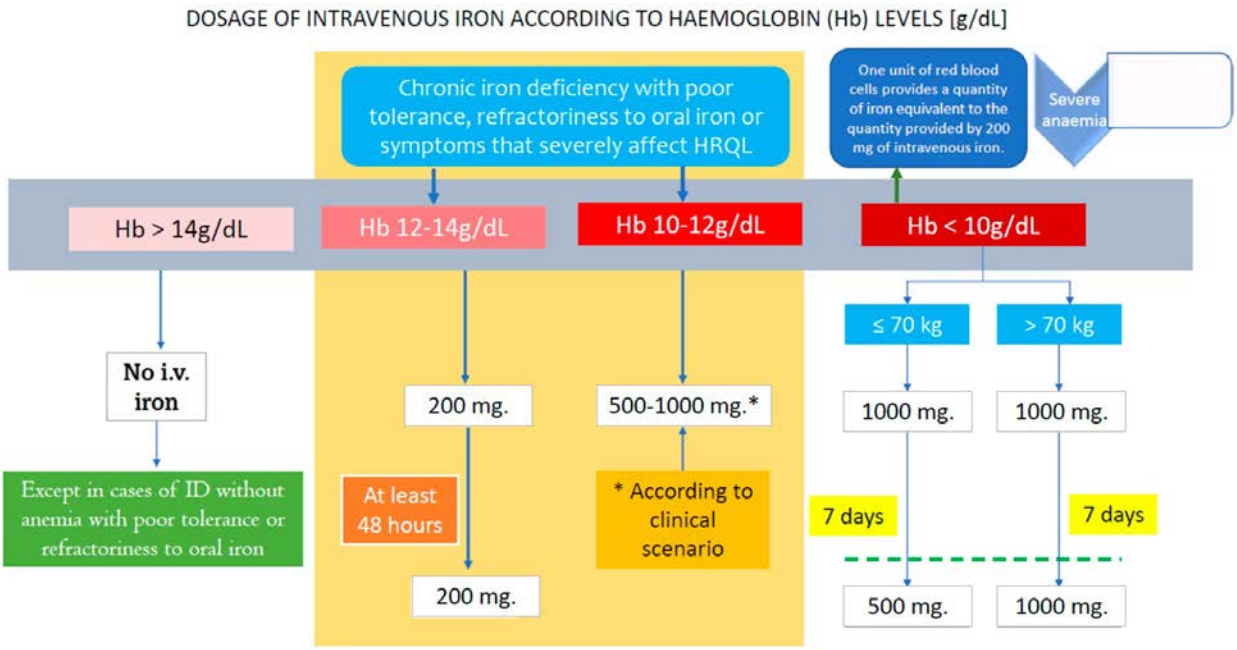
2-8-6- علاج تعويض الحديد عن طريق الوريد Intravenous Iron Replacement Therapy:

تتنوع السيناريوهات التي يمكن فيها الإشارة إلى تعويض الحديد بالحقن الوريدي عند المرضى الذين يعانون من داء زلاقي وفقدر دم بعوز الحديد أو عوز الحديد، ويمكن تلخيصها بالآتي[161]:

1- عندما تكون هناك حاجة سريرية لتوصيل الحديد بسرعة: وهذه هي حالة المرضى الذين يعانون من فقر الدم الوخيم severe anemia والذي غالباً ما يكون بسبب عدة عوامل أو سوء التحمل بسبب وجود أمراض مرافقة (خاصةً عند كبار السن)، في هذه الحالات فإنه لا يكفي تعويض كريات الدم الحمراء لاستعادة مخازن الحديد المُستَنفدة.

2- عندما لا تُتَحمَّل مستحضرات الحديد عن طريق الفم أو فقد امتصاصها: بسبب التهاب الأمعاء، وهو أمر محتمل للغاية في المرضى الذين يعانون من داء زلاقي غير مضبوط (ضمور زغبي كلي)، أو ضعف الالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين، أو حالة التهابية مصاحبة.

3- المرضى الذين يعانون من تدهور ملحوظ في HRQL (بما في ذلك التعب وضعف تحمل التمارين الرياضية وقلة التركيز[161]، **كما هو مُوضَّح في الشكل (1-12).**



الشكل (1-12): يوضح جرعة الحديد عن طريق الوريد وفقاً لمستويات الهيموغلوبين (غ/دل) (للبالغين).

***قد تختلف الجرعة حسب الحالة السريرية للمريض والحكم السريري للطبيب، حيث Hb: الهيموغلوبين؛ و h: ساعات؛ و kg: الوزن بالكيلوغرام [161]**

الجدول (1-9): يوضح التوصيات لإعطاء الحديد الوريدي[161]
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 لمدة 30 دقيقة على الأقل بعد تطبيق العلاج.
يُمنَع 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: وتُظهِر 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]، **والجدول (1–7) يوضح خصائص مركبات الحديد المُستَخدمة في علاج فقر الدم بنقص الحديد عند مرضى الداء الزلاقي، والجدول (1–8) يوضح مقارنة بين الإعطاء الفموي والتسريب الوريدي للحديد في تدبير فقر الدم بعوز الحديد IDA والجدول (1–9) يوضح الإجراءات الواجب اتخاذها في حالة حدوث آثار جانبية لتسريب الحديد الوريدي[161].**

الجدول (1–7): يوضح خصائص مركبات الحديد المُستَخدمة في علاج فقر الدم بعوز الحديد عند مرضى الداء الزلاقي [161]

الاسم التجاري	Venofer®, Feriv® (سكروز الحديد Iron (Sucrose	Ferlixit®, Ferrlecit® غلوكونات الحديد (Fe-Gluconate)[1]	CosmoFer® (دكستران الحديد (Iron Dextran	Ferinject® (كربوكسيمالتوز الحديديك Ferric (Carboxymaltose
الاستطباب Indication	عوز الحديد	عوز الحديد	عوز الحديد	عوز الحديد
الجرعة العظمى التي يُسمَح بتسريبها في دفعة واحدة Max. iron dose in on infusion	200 ملغ	125 ملغ (12.5 ملغ/مل)[2,3]	20 ملغ/كلغ	1000 ملغ
مدة إعطاء الجرعة عن طريق الحقن الوريدي Duration of the dose by injection	30 دقيقة	1 ساعة	4–6 ساعات	15 دقيقة
الجرعة العظمى التي يُسمَح بحقنها وريدياً Max. iron dose by injection	200 ملغ (3 مرات/أسبوع)	125 ملغ (12.5 ملغ/مل)[2,3]	200 ملغ (3 مرات/أسبوع)	1000 ملغ (مرة/أسبوع)
عدد زيارات المستشفى لإعطاء 1000 ملغ	5	8	1 تسريب دفعة واحدة 5 حقن وريدي	1

[1] تُجرَى حالياً دراسة عى مستحضرات جديدة مثل: إيزومالتوساید الحديد (Monofer®) Fe-isomaltoside و

فيرموكسيتول (®Ferraheme) ferumoxytol.
[2] مُنتَج يُستَخدم لعلاج فقر الدم بعوز الحديد لدى البالغين والأطفال الذين تبلغ أعمارهم ≤ 6 سنوات المصابين بقصور كلوي مزمن والذين موضوعون على جلسات الديال الدموي والعلاج التكميلي بالإيبوتين epotin.
[3] فيرليسيت Ferrlecit متوفر على شكل نموذج دوائي عام generic form، وتشير البيانات المأخوذة من تقارير استخدام فيرليسيت Ferrlecit أن الجرعات عند البالغين التي تتجاوز 125 ملغ قد تترافق مع ارتفاع معدل حدوث آثار جانبية شديدة.

الجدول (1–8): يوضح مقارنة بين الإعطاء الفموي والوريدي للحديد في تدبير فقر الدم بعوز الحديد IDA [161]

تعويض الحديد الفموي مقابل الوريدي Oral vs Intravenous	الفوائد Advantages	المُحدِّدَات Limitations
الحديد الفموي Oral iron	– فعال في العديد من المرضى بالجرعة المناسبة. – كلفة أقل. – آثار جانبية خفيفة	– فعالية منخفضة في حالات سوء الامتصاص. – ضعف تحمل الجهاز الهضمي. – غير مناسب في حالات النزف الهضمي الخفي المستمر (على سبيل المثال: في حال وجود آفات مخاطية مرافقة). – قد يستغرق تعويض مخازن الحديد وقتاً طويلاً.
الحديد الوريدي Intravenous iron	– فعال في معظم الحالات – تصحيح أسرع لفقر الدم. – يمكن إعطاء جرعات وريدية عالية في تسريبة واحدة. – لا توجيد آثار جانبية معدية معوية.	– يتطلب التسريب الوريدي المراقبة. – لُوحِظَ وجود تفاعلات تحسسية بسبب التسريب الوريدي. – يتطلب معدات خاصة وموظفين مدربين لعلاج التفاعلات المحتملة المرتبطة بالتسريب. – تكلفة أولية

الجدول (1–9): يوضح الإجراءات الواجب اتخاذها في حالة حدوث آثار جانبية لتسريب الحديد الوريدي[161]

آثار جانبية خفيفة:
✓ أوقف التسريب حتى تختف بجميع الأعراض.
✓ أعد بدء التسريب بمعدل أبطأ.
آثار جانبية متوسطة:
✓ التوقف عن التسريب.

✓ **إعطاء 1 ملغ/كلغ من ميثيل بريدنيزولون في الوريد.** ✓ **مراقبة المريض لمدة 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.**

2-8-7- التعويض الوريدي للحديد عند الأطفال:

إن عوز الحديد مع فقر الدم أو دونه هو اختلاط شائع للداء الزلاقي عند الأطفال، وعلى الرغم من هذا يبقى عوز الحديد شائعاً وغير مُعَالج علاجاً عاماً عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي، ويرجع ذلك جزئياً إلى الخوف من الأحداث السلبية المُحتَمَلة المتعلقة بالتفاعلات التأقية المرتبطة بتركيبات ديكستران الحديد[186]، 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 وزملاؤه .Carman et al [187] 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)، وحُقِنَ 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 فتكون 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: ديكستران الحديد منخفض الوزن الجزيئي low molecular weight iron dextran عند الأطفال[188].

قدمت لجنة من الخبراء بقيادة الباحث ماتييلو .Mattiello et al [189](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 عد 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 مُحدَّدة[189]:</u>**

1- الفشل في تحقيق تصحيح لفقر الدم بعوز الحديد IDA بعد محاولة تعويض الحديد الفموي بمكملات الحديد لمدة ستة أشهر على الأقل.

2- تأكيد سوء الامتصاص أو فقد تحمل الحديد الفموي المزمن، بما في ذلك فئة الأطفال الذين يعانون من إعاقات عصبية شديدة تؤدي إلى ضعف القدرة على إعطاء التغذية الفموية الجيدة.

<u>2-9- موجز:</u>

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 تعويض 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 في الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والطرائق المُستَخدمة والمنهج الإحصائي المُتَّبع.

1-2- خلفية البحث:

الداء الزلاقي (Celiac Disease) هو اضطراب في الأمعاء الدقيقة يتميز بالتهاب الغشاء المخاطي وضمور الزغابات وتضخم الخبايا، ويحدث عند التعرض للجلوتين الغذائي ويظهر تحسنًا بعد انسحاب الغلوتين من النظام الغذائي[190].

بحسب مراجعة تحليلية منهجية بلغ معدل الانتشار العالمي 1.4% بحسب التحاليل المصلية و0.7% بحسب نتائج خزعات الأمعاء الدقيقة[191].

يتميز الداء الزلاقي الكلاسيكي بأعراض تشمل الإسهال أو أعراض سوء الامتصاص أو كليهما معاً (الإسهال، الإسهال الدهني، فقدان الوزن ، نقص العناصر الغذائية أو الفيتامينات، فقر دم)، لكن نسبة كبيرة من المرضى لا تظهر عليهم سوى أعراض هضمية طفيفة أو لديهم أعراض خارج هضمية مثل التهاب الجلد الحلئي والتهاب اللسان الضموري واضطرابات العظام الاستقلابية التي قد تصل إلى مرحلة تلين العظام، والفصال العظمي، وفقر الدم بعوز الحديد ونقص نشاط الطحال Hyposlenism واضطرابات عصبية ونفسية (صداع، اعتلال الأعصاب المحيطية، الرنح، الصرع، خلل التوتر العضلي، الاكتئاب، القلق)[190,192,193].

يُعَدُّ فقر دم بعوز الحديد من أكثر الأمراض الدموية مصادفة بين البشر (تبلغ نسبة الانتشار بين2–5% عند البالغين) وتعزى أسباب فقر الدم بعوز الحديد إلى زيادة فقد الحديد من الجسم أو اضطراب في امتصاص الحديد[194].

يمتص الحديد في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة و يعتمد امتصاصه على سلامة المخاطية المعوية، وبالتالي في الداء الزلاقي ينتج فقر الدم بعوز الحديد عن سوء امتصاص الحديد[195].

أظهرت الدراسات المعتمدة على الاختبارات المصلية للداء الزلاقي والخزعات النسيجية المأخوذة من الأمعاء الدقيقة عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد أن نسبة انتشار الداء الزلاقي عند هؤلاء المرضى تتراوح بين 0–8.7%[196].

1–3– تساؤلات البحث:

- ماهي نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد.
- ما هي عوامل الخطر لوجود الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد.
- ما هي علاقة شدة الداء الزلاقي مع شدة فقر الدم لدى مرضى فقر الدم المصابين بالداء الزلاقي.

1–4– هدف البحث:

يهدف البحث لدراسة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد.

1-5-عينة الدراسة:

مجموعة من مرضى فقر الدم بعوز الحديد المراجعين للعيادات الهضمية والمقبولين في الشعبة الهضمية في مشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعيين، في المدة ما بين 2021/12/1 إلى 2022/12/1، **الذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ❖ العمر 19 عاماً أو أكبر.
- ❖ مرضى فقر الدم بعوز الحديد.

معايير الاستبعاد:

استُثنيَ من الدراسة الحالات المشخصة المسببة لعوز الحديد وهي تشمل:

- ☒ التغوط المدمى أو الزفتي.
- ☒ النفث الدموي.
- ☒ البيلة الدموية.
- ☒ الرعاف المتكرر.
- ☒ الرضوض.
- ☒ الحمل والارضاع.
- ☒ الأمراض التنفسية والقلبية الشديدة.
- ☒ فرط الطمث Hepermenorrhea والنزف الرحمي الغزير.
- ☒ العمليات الجراحية على المعدة.
- ☒ القصور الكلوي المزمن.

☒ الأمراض المزمنة والأمراض الخبيثة.

☒ الأمراض الدموية الأخرى.

☒ نقص اكتمال البيانات.

☒ رفض المشاركة في البحث.

1-6- مواد الدراسة وطرائقها:

نمط الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة Cross-Sectional Study.

مكان الدراسة: (مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي بدمشق)/سوريا.

زمان الدراسة: المدة الممتدة من 2021/12/1 إلى 2022/12/1.

متغيرات الدراسة:

1- العمر.

2- الجنس.

3- معايير مارش.

4- التحاليل المخبرية.

5- نتائج التنظير الهضمي العلوي.

6- نتيجة خزعة العفج.

طريقة الدراسة ومراحل العمل:

بعد تشخيص فقر الدم بعوز الحديد وتحقيق المريض لمعايير البحث وقبوله الإشتراك في البحث أُجرِيَ الآتي:

❖ أخذ قصة سريرية مفصلة.

- ❖ إجراء فحص سريري.
- ❖ تسجيل نتائج التحاليل المخبرية السابقة أو استكمالها لتتضمن معاير أضداد الترانس غلوتاميناز tTGs المعتمدة على IgA أوIgG (حسب الحاجة) لتأكيد التشخيص إضافة لمعاير الخضاب والحديد والترانسفيرين والفيريتين.
- ❖ تنظير هضمية علوي مع أخذ خزعات من الأمعاء الدقيقة ودراستها نسيجياً لتحري الإصابة بالداء الزلاقي.
- ❖ بعد جمع البيانات أُدخِلَتْ إلى الحاسوب ودُرِسَتْ إحصائياً باستخدام برنامج باستخدام برنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) واستخلاص النتائج.
- ❖ قُورِنَتْ نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.
- ❖ وُضِعَتْ الاستنتاجات والتوصيات.

1-7- المُحدّدات الأخلاقية:

لن تُذكَر أي معلومات شخصية حساسة، وحُصِلَ على الموافقة المستنيرة من المشاركين في البحث مع شرح للإجراءات المتخذة خلال البحث.

1-8- حجم العينة:

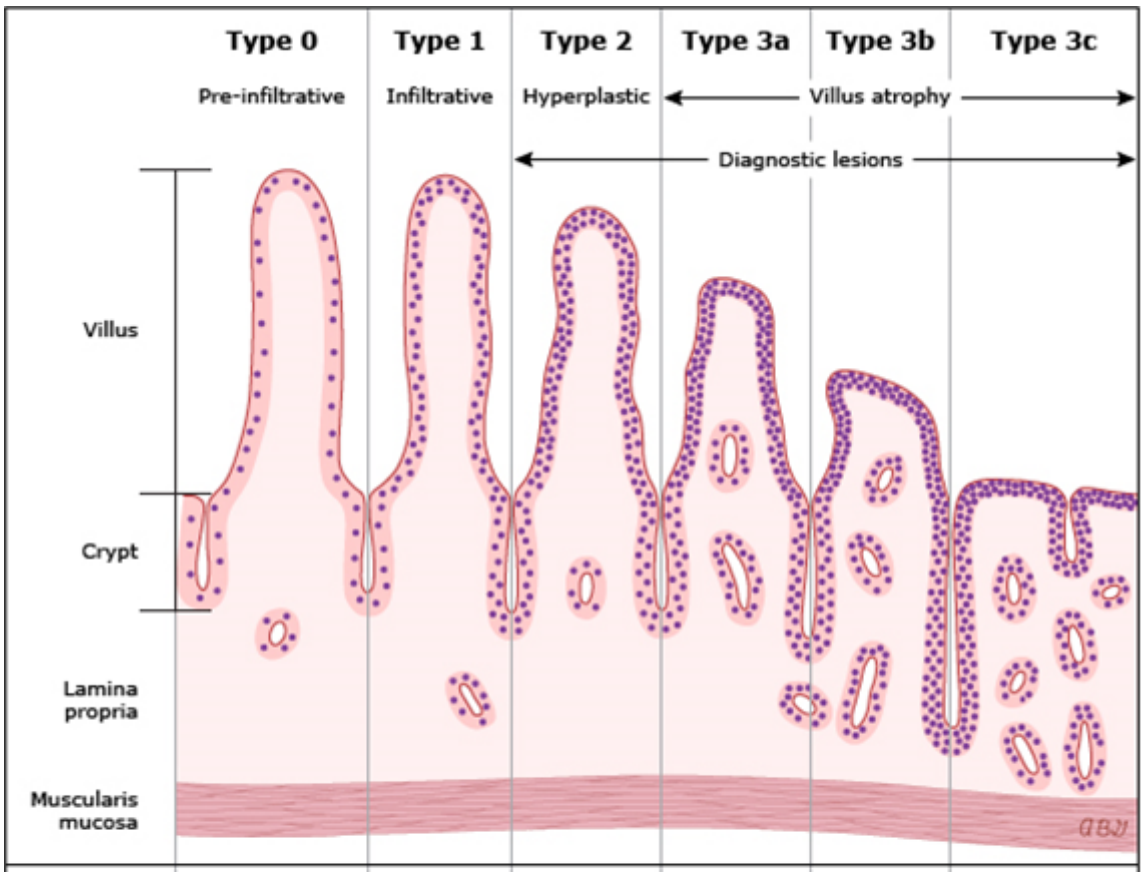
حُسِبَ الحد الأدنى لحجم العينة باستخدام معادلة ريتشارد جيجر كما يأتي: (باعتبار N: هو حجم المجتمع (يقدر بحوالي 188 مريضاً)؛ وZ: الدرجة المعيارية لمستوى الثقة 0.95 وتساوي 1.96؛ وd: نسبة الخطأ 0.05):

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

وبذلك يكون الحد الأدنى لحجم العينة المطلوب 127 مريضاً.

1-9- المفاهيم والاعتبارات:

- **فقر الدم بعوز الحديد:** هو انخفاض خضاب الدم <13.6 غ/دل للذكور و <11.9 غ/دل للإناث، مع انخفاض الحجم الوسطي للكريات الحمراء MCV <80 فيمتولتر[197].
- **تشخيص عوز الحديد:** انخفاض حديد المصل (<80 ميكروغرام/دل للذكور و <60 ميكروغرام/دل للإناث) والفيريتين (<12نانوغرام/مل للذكور و <10 نانوغرام/مل للإناث) ونسبة إشباع الترانسفيرين (<20% للذكور و <15% للإناث) وارتفاع الترانسفيرين (>365 ملغ/دل للذكور و >380 ملغ/دل للإناث)[198]:
- **الداء الزلاقي: شُخِّصَ بوجود أعراض أو علامات موجهة مع الجمع بين نتائج خزعة العفج والأضداد المصلية كما يأتي[199]:**
  - ✓ Marsh 0-1: مع إيجابية tTG من نوع IgA أو إيجابية DGP-IgG مع إيجابية EMA-IgA.
  - ✓ Marsh 2-3: مع إيجابية tTG من نوع IgA أو إيجابية DGP-IgG.



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 (2–1): يوضح تصنيف مارش لخزعة العفج

❖ **معايير Marsh لخزعة العفج أو الأمعاء الدقيقة:** اعتُمِدَتْ معايير مارش للموجودات في خزعة مخاطية العفج المُوضَّحة في الشكل (2–1)[200]:

- Type 0: مخاطية طبيعية أو ما قبل الارتشاح اللمفاوي.
- Type 1: ارتشاح لمفاوي بالصفيحة المخصوصة >40 كرية بـ 100خلية ظهارية.
- Type 2: Type 1 + فرط تصنع الخبايا.
- Type 3: Type 2 + ضمور زغابي.

- ✓ Type 3a: الضمور الزغابي خفيف.
- ✓ Type 3b: الضمور الزغابي متوسط.
- ✓ Type 3c: الضمور الزغابي التام.

وفيما يأتي نسخة عن استمارة البحث والموافقة المستنيرة:

استمارة بحث: دراسة انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد			
الاسم:		الرقم التسلسلي:	رقم الاستمارة
العمر:	الجنس:	هاتف:	السكن:
السوابق المرضية والدوائية:			

المعايير					
المعايير	نعم	لا	المعايير	نعم	لا
تغوط زفتي أو مدمى			مرض مزمن أو مرض دموي		
نفث دموي أو رعاف متكرر			مرض تنفسي أو قلبي شديد		
بيلة دموية			تعرض لرضوض متعددة		
قصور كلوي			جراحة على المعدة		
فرط طمث أو نزف رحمي غزير			إمرأة حامل		

التحاليل المخبرية			
HGB	MCV	Fe	Ferritin
Transferrin	%Transferrin	tTG-IgA	tTG-IgG
فحص البراز:		أخرى:	

نتيجة التنظير الهضمي

نتيجة خزعة العفج					
Marsh 0	Marsh I	Marsh II	Marsh IIIa	Marsh IIIb	Marsh IIIc
موجودات أخرى:					

التشخيص وملاحظات			
داء زلاقي:	نعم	لا	ملاحظات:

منظمة الاستمارة

عتاب عبد المجيد ابراهيم

الموافقة المستنيرة على المشاركة في البحث الذي عنوانه

(دراسة انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد)

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن (دراسة انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد) في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.

بناءً على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول ذلك أو رفضه.

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات الآتية:

- ✓ سيُطَّلَعْ على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.
- ✓ لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.
- ✓ في حال الموافقة على الدخول في الدراسة ستُتَابَع حالتكم وتُستَخدَمْ المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف، كما ستُحرَى تحاليل مخبرية وتنظير هضمي وبعض الاستقصاءات اللازمة لتشخيص سبب فقر الدم بعوز الحديد لديكم.
- ✓ إن رفض الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر في تدبير المرض خلال إقامتكم في المشفى، وستُعتَمَدْ الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة؛ لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

اسم المشترك وتوقيعه: **اسم الطبيبة وتوقيعها:**

عتاب عبد المجيد ابراهيم

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 اعتُمِدَ 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.
- اعتُمِدَ الاختبار الإحصائي Chi-square test X2 (لدراسة المتغيرات الفئوية) و-Mann Whitney U test (لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات، واعتُمِدَت قيمة $P \leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم.

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 نهاية البحث جُمِعَت بيانات 127 مريضاً مصابين بفقر الدم بعوز الحديد حققوا معايير الدراسة، **وبدراسة هذه البيانات كانت النتائج الآتية.**

2-2- النتائج:

2-2-1- دراسة العمر في عينة البحث:

الجدول (2-1): دراسة العمر في عينة البحث		
	Mean	**St.D**
متوسط العمر	**35.7 (19-65)**	**12.3**
	N.	**%**
18-19 عاماً	**4**	**%3.1**
20-29 عاماً	**47**	**%37**
30-39 عاماً	**26**	**%20.5**
40-49 عاماً	**32**	**%25.2**
50-59 عاماً	**13**	**%10.2**
60≤ عاماً	**5**	**%3.9**
المجموع	**127**	**%100**

من الجدول (2-1) نلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط عمر المرضى 35.7 عاماً، وتراوحت أعمارهم ما بين 19-65 عاماً.
- النسبة الأكبر من المرضى بعمر 20-29 عاماً، وتليها نسبة المرضى بعمر 40-49 عاماً، ثم المرضى بعمر 30-39 عاماً.
- نسبة صغيرة من المرضى بعمر 18-19 عاماً أو بعمر ≤ 60 عاماً.

2-2-2- دراسة الجنس في عينة البحث:

الجدول (2-2): دراسة الجنس في عينة البحث		
	N.	%
الإناث	88	%69.3
الذكور	39	%30.7

من الجدول (2-2) نلاحظ أن نسبة الإناث أكبر من نسبة الذكور في عينة البحث.

2-2-3- دراسة الأعراض في عينة البحث:

الجدول (2-3): دراسة الأعراض في عينة البحث		
	N.	%
لذع/ألم خلف القص	7	%5.5
ألم بطني	37	%29.1
انتفاخ بطن	57	%44.9
اسهال مزمن	34	%26.8
نقص شهية	68	%53.5

من الجدول (2-3) نلاحظ الآتي:

- شكل نقص الشهية أشيع الأعراض في عينة البحث، يليه انتفاخ البطن، ثم الألم البطني، ويليه الإسهال المزمن.
- أقل الأعراض تواتراً كان اللذع/الألم خلف القص.

2-2-4- دراسة نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث:

الجدول (2-4): دراسة نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث		
St.D	Mean	
0.9	9.5	HGB g/dL
6.9	61.8	MCV fL
4.6	40.2	Fe mcg/dL
1.8	6.8	Ferritin mcg/L
27.5	417.4	Transferrin mg/dL
81.2	345.3	TIBC mcg/dL
2.6	12.2	Transferrin Saturation
34.8	20	tTG-IgA EU
%	N.	
%8.7	11	tTG-IgA > 20 EU
%3.9	5	tTG-IgA > 100 EU

من الجدول (2-4) نلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط الخضاب 9.5 غ/دل (الانحراف المعياري 0.9).
- بلغ متوسط الحجم الوسطي للكريات الحمراء 61.8 فيمتولتر (الانحراف المعياري 6.9).
- بلغ متوسط حديد المصل 40.2 ميكروغرام/دل (الانحراف المعياري 4.6).
- بلغ متوسط الفيريتين 6.8 ميكروغرام/ل (الانحراف المعياري 1.8).
- بلغ متوسط الترانسفيرين 417.4 ملغ/دل (الانحراف المعياري 27.5).
- بلغ متوسط السعة الرابطة للحديد 345.3 ميكروغرام/دل (الانحراف المعياري 81.2).
- بلغت نسبة تشبع الترانسفيرين 12.2% (الانحراف المعياري 2.6).
- بلغ متوسط أضداد tTG-IgA 20 وحدة (الانحراف المعياري 34.8).

❖ 8.7% من المرضى كانت لديهم قيم tTG-IgA >20 وحدة وكانت >100 وحدة لدى 3.9% من المرضى.

2-2-5- دراسة نتيجة فحص البراز في عينة البحث:

الجدول (2-5): دراسة نتيجة فحص البراز في عينة البحث		
	N.	%
طبيعي	88	69.3%
ألياف	4	3.1%
طعام غير مهضوم	13	10.2%
دم خفي	22	17.3%

من الجدول (2-5) نلاحظ الآتي:

❖ كان فحص البراز طبيعياً لدى 69.3% من المرضى.

❖ كان لدى 3.1% ألياف في البراز ولدى 10.2% طعام غير مهضوم.

❖ كُشِفَ عن دم خفي في البراز لدى 17.3%.

3-2-6- دراسة نتيجة التنظير الهضمي العلوي في عينة البحث:

الجدول (2-6): دراسة نتيجة التنظير الهضمي العلوي في عينة البحث		
	N.	%
طبيعي	59	%46.5
التهاب مريء	12	%9.4
احتقان مخاطية المعدة	7	%5.5
قرحة معدية	8	%6.3
احتقان مخاطية العفج	17	%13.4
قرحة عفجية	12	%9.4
قرحات عفجية متعددة	1	%0.8
بوليبات	2	%1.6
تثلم مخاطية العفج	9	%7.1

من الجدول (2-6) نلاحظ الآتي:

- كان المظهر العياني في التنظير الهضمي العلوي طبيعياً لدى 46.5% من المرضى.
- شُخِّصَ التهاب مريء لدى 9.4%.
- كان لدى 5.5% احتقان بمخاطية المعدة ولدى 13.4% احتقان في مخاطية العفج.
- 6.3% من المرضى كان لديهم قرحة معدية ولدى 9.4% قرحة عفجية ولدى مريض واحد قرحات عفجية متعددة.
- كان لدى 1.6% من المرضى بوليبات.
- كان لدى 7.1% من المرضى تثلم في مخاطية العفج.

2-2-7- دراسة نتيجة خزعة العفج في عينة البحث:

الجدول (2-7): دراسة نتيجة خزعة العفج في عينة البحث		
	N.	%
طبيعية	59	%46.5
ارتشاح لمفاوي	21	%16.5
فرط تصنع	11	%8.7
ضمور زغابي خفيف	2	%1.6
ضمور زغابي متوسط	1	%0.8
ضمور زغابي شديد	7	%5.5
التهاب لا نوعي	23	%18.1

من الجدول (2-7) نلاحظ الآتي:

- كانت خزعة العفج طبيعية لدى 46.5% من المرضى.
- 16.5% من المرضى كان لديهم ارتشاح لمفاوي و8.7% لديهم فرط تصنع في الخبايا.
- 1.6% من المرضى لديهم ضمور زغابي خفيف، و0.8% لديهم ضمور متوسط، و5.5% لديهم ضمور زغابي شديد.
- 18.1% من المرضى كان لديهم التهاب لا نوعي في مخاطية العفج.

2-2-8- تصنيف Marsh لخزعة العفج في عينة البحث:

الجدول (2-8): دراسة تصنيف Marsh لخزعة العفج في عينة البحث		
	N.	%
Marsh 0	106	%83.5
Marsh I	10	%7.9
Marsh II	1	%0.8
Marsh IIIa	2	%1.6
Marsh IIIb	1	%0.8
Marsh IIIc	7	%5.5

من الجدول (2-8) نلاحظ الآتي:

- ❖ 83.5% من المرضى كان لديهم Marsh 0-I في خزعة العفج وكانت الأضداد سلبية لديهم جميعاً.
- ❖ 0.8% من المرضى لديهم Marsh II.
- ❖ 10 مرضى لديهم Marsh III، حيث مريضان لديهما Marsh IIIa ومرض لديه Marsh IIIb، وسبعة مرضى لديهم Marsh IIIc.

2-2-9- دراسة انتشار الداء الزلاقي في عينة البحث:

الجدول (2-9): دراسة انتشار الداء الزلاقي في عينة البحث		
	N.	%
لا داء زلاقي	116	%91.3
داء زلاقي	11	%8.7

من الجدول (2-9) نلاحظ أن 11 مريضاً شُخِّصَ الداء الزلاقي لديهم وبالتالي تكون نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد في عينة البحث 8.7%.

2-2-10- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع العمر:

الجدول (2-10): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع العمر						
	لا داء زلاقي		داء زلاقي		P	Prevalence
	Mean	St.D	Mean	St.D		
متوسط العمر	35.9	12.7	32.9	7.8	0.439	-
	N.	%	N.	%	P	Prevalence
< 20 عاماً	4	%3.4	0	%0	0.609	%0
29-20 عاماً	43	%37.1	4	%36.4		%8.5
39-30 عاماً	22	%19	4	%36.4		%15.4
49-40 عاماً	29	%25	3	%27.3		%9.4
59-50 عاماً	13	%11.2	0	%0		%0
≤ 60 عاماً	5	%4.3	0	%0		%0
المجموع	116	%100	11	%100		%8.7

من الجدول (2-10) نلاحظ الآتي:

- متوسط عمر المرضى أقل في مجموعة الداء الزلاقي لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- جميع مرضى الداء الزلاقي بأعمار ما بين 20-49 عاماً، وكذلك النسبة الأكبر من المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي.
- أعلى نسبة انتشار للداء الزلاقي بين المرضى بعمر 30-39 عاماً تليها النسبة لدى المرضى بعمر 40-49 عاماً، ثم لدى المرضى بعمر 20-29 عاماً.
- لم يكن الفرق بتوزع المرضى في المجموعتين بحسب الفئات العمرية مهماً إحصائياً.

2-2-11- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع الجنس:

الجدول (2-11): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع الجنس						
	لا داء زلاقي		داء زلاقي		P	Prevalence
	N.	%	N.	%		
الإناث	78	%67.2	10	%90.9	0.104	%11.4
الذكور	38	%32.8	1	%9.1		%2.6

من الجدول (2-11) نلاحظ أن غالبية المرضى في المجموعتين من الإناث، ونسبة الإناث أكبر في مجموعة الداء الزلاقي لكن لم يكن الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً.

2-2-12- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع الأعراض:

الجدول (2-12): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع الأعراض						
	لا داء زلاقي		داء زلاقي		P	Prevalence
	N.	%	N.	%		
لذع/ألم خلف القص	6	%5.2	1	%9.1	0.586	%14.3
ألم بطني	30	%25.9	7	%63.6	0.008	%18.9
انتفاخ بطن	49	%42.2	8	%72.7	0.052	%14
اسهال مزمن	27	%23.3	7	%63.6	0.004	%20.6
نقص شهية	61	%52.6	7	%63.6	0.482	%10.3

من الجدول (2-12) نلاحظ الآتي:

- نسبة اللذع/الألم خلف القص وانتفاخ البطن ونقص الشهية أكبر في مجموعة الداء الزلاقي لكن لم يكن الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً.
- نسبة الألم البطني والإسهال المزمن أكبر في مجموعة الداء الزلاقي، وكان الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً.

2-2-13- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتائج التحاليل المخبرية:

الجدول (2-13): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتائج التحاليل المخبرية					
P	داء زلاقي		لا داء زلاقي		
	St.D	Mean	St.D	Mean	
0.022	0.6	8.9	0.9	9.5	HGB g/dL
0.001	3.9	55.1	6.8	62.4	MCV fL
0.004	2.1	36.5	4.6	40.6	Fe mcg/dL
0.003	1.5	5.3	1.7	6.9	Ferritin mcg/L
0.125	6.8	405.2	28.5	418.5	Transferrin mg/dL
0.064	59.2	301.9	81.9	349.4	TIBC mcg/dL
0.641	2.4	12.5	2.6	12.1	Transferrin Saturation
0.001>	66.7	113.9	4.2	11.2	tTG-IgA EU
P	%	N.	%	N.	
0.001>	%100	11	%0	0	tTG-IgA >20 EU
0.001>	%45.5	5	%0	0	tTG-IgA >100 EU

من الجدول (2-13) نلاحظ الآتي:

- متوسط كل من الخضاب والحجم الوسطي للكريات الحمراء وحديد المصل والفيريتين أقل في مجموعة الداء الزلاقي بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- متوسط الترانسفيرين والسعة الرابطة للحديد أقل في مجموعة الداء الزلاقي، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- متوسط نسبة إشباع التانسفيرين أكبر في مجموعة الداء الزلاقي لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- متوسط أضداد tTG-IgA أكبر في مجموعة الداء الزلاقي بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- 45.5% من مرضى الداء الزلاقي كانت لديهم قيم أضداد tTG-IgA > 100 وحدة.

❖ لم تكن أضداد tTG-IgA إيجابية لدى أي مريض في مجموعة المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي.

2-2-14- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة فحص البراز:

الجدول (2-14): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة فحص البراز

	لا داء زلاقي		داء زلاقي		P	Prevalence
	N.	%	N.	%		
طبيعي	82	%70.7	6	%54.5	0.026	%6.8
ألياف	4	%3.4	0	%0		%0
طعام غير مهضوم	9	%7.8	4	%36.4		%30.8
دم خفي	21	%18.1	1	%9.1		%4.5

من الجدول (2-14) نلاحظ أن نسبة المرضى الذين لديهم فحص البراز طبيعياً أو لديهم دم خفي في البراز أو ألياف في البراز أكبر في مجموعة المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي، بينما نسبة وجود طعام غير مهضوم أكبر في مجموعة الداء الزلاقي، وكان الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً.

2-2-15- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة التنظير الهضمي العلوي:

الجدول (2-15): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة التنظير الهضمي العلوي						
	لا داء زلاقي		داء زلاقي		P	Prevalence
	N.	%	N.	%		
طبيعي	59	%50.9	0	%0	0.001>	%0
التهاب مريء	11	%9.5	1	%9.1		%8.3
احتقان مخاطية المعدة	7	%6	0	%0		%0
قرحة معدية	8	%6.9	0	%0		%0
احتقان مخاطية العفج	17	%14.7	0	%0		%0
قرحة عفجية	11	%9.5	1	%9.1		%8.3
قرحات عفجية متعددة	1	%0.9	0	%0		%0
بوليبات	2	%1.7	0	%0		%0
تثلم مخاطية العفج	0	%0	9	%81.8		%100

من الجدول (2-15) نلاحظ أن نسبة جميع الموجودات في التنظير الهضمي العلوي أكبر في مجموعة المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي، بينما نسبة تثلم مخاطية العفج أكبر في مجموعة الداء الزلاقي، وكان الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً.

2-2-16- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة خزعة العفج:

الجدول (2-16): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع نتيجة خزعة العفج						
	لا داء زلاقي		داء زلاقي		P	Prevalence
	N.	%	N.	%		
طبيعية	59	%50.9	0	%0	0.001	%0
ارتشاح لمفاوي	10	%8.6	11	%100	0.001>	%52.4
فرط تصنع	0	%0	11	%100	0.001>	%100
ضمور زغابي خفيف	0	%0	2	%18.2	0.001>	%100
ضمور زغابي متوسط	0	%0	1	%9.1		%100
ضمور زغابي شديد	0	%0	7	%63.6		%100
التهاب لا نوعي	23	%19.8	0	%0	0.103	%0

من الجدول (2-16) نلاحظ الآتي:

- نسبة المرضى الذين لديهم خزعة العفج طبيعية أو لديهم التهاب لا نوعي في مخاطية العفج أكبر في مجموعة المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي.
- نسبة وجود ارتشاح لمفاوي أو فرط تصنع الخبايا أو ضمور زغابي أكبر في مجموعة الداء الزلاقي.
- الفرق بين المجموعتين بنتيجة خزعة العفج مهماً إحصائياً باستثناء نسبة وجود الالتهاب اللانوعي في مخاطية العفج.

2-2-17- دراسة علاقة الداء الزلاقي مع تصنيف Marsh:

الجدول (2-17): دراسة علاقة الداء الزلاقي مع تصنيف Marsh						
	لا داء زلاقي		داء زلاقي		P	Prevalence
	N.	%	N.	%		
Marsh 0	106	%91.4	0	%0	0.001>	%0
Marsh I	10	%8.6	0	%0		%0
Marsh II	0	%0	1	%9.1		%100
Marsh IIIa	0	%0	2	%18.2		%100
Marsh IIIb	0	%0	1	%9.1		%100
Marsh IIIc	0	%0	7	%63.6		%100

من الجدول (2-17) نلاحظ أن جميع المرضى المصابين بالداء الزلاقي لديهم Marsh II-IIIc بينما المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي لديهم Marsh 0-I، وكان الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً.

2-3- موجز:

بالنتيجة وجدنا أن نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى المرضى المصابين بفقر الدم بعوز الحديد بلغت 8.7%، وقد ارتبط الداء الزلاقي بعلاقة مهمةٍ إحصائياً مع كل من الألم البطني والاسهال المزمن وقيم أقل للخضاب والحجم الوسطي للكريات الحمراء وحديد المصل والفيريتين.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

3-1- تمهيد:

رُوجِعَت سبع عشرة دراسة تناولت انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد، **وفيما يأتي أهم نقاط المقارنة مع نتائج الدراسة الحالية:**

3-2- لمحة عن دراسات المقارنة:

الجدول (2-18): لمحة عن دراسات المقارنة

	الدولة	السنة	العدد	ملاحظات عن العينة
الدراسة الحالية	سورية	2023	127	فقر دم بعوز الحديد
Mahadev[201]	أمريكا/عدة دول	2018	2998	فقر دم بعوز الحديد (18 بحث من عدة دول)
Abdalla[208]	أمريكا	2017	569(+1536 شاهد)	إناث- فقر دم بعوز الحديد
Murray[202]		2013	567	فقر دم بعوز الحديد
Abbass[209]		2011	306	فقر دم بعوز الحديد- المحاربين القدامى
Karnam[210]		2004	105	فقر دم بعوز الحديد
Ibrahim[203]	السعودية	2022	270	فقر دم بعوز الحديد
Farris[204]	مصر	2021	100	فقر دم بعوز الحديد
Ambusaidi[205]	سلطنة عمان	2022	104	فقر دم بعوز الحديد (انتشار مصلي للزلاقي)
Baghbanian[211]	ايران	2015	402	فقر دم بعوز الحديد
Çekın[212]	تركيا	2012	84	فقر دم بعوز الحديد
Khan[206]	باكستان	2022	2000	فقر دم بعوز الحديد
Ullah[207]		2022	300	فقر دم صغير الخلايا
Khatoon[213]		2018	290	فقر دم بعوز الحديد
Kavimandan[214]	الهند	2014	96	فقر دم بعوز غذائي (88.5% لديهم عوز حديد)
Javid[215]		2015	161(+160 شاهد)	فقر دم بعوز الحديد
de Leon[216]	البرازيل	2021	184	فقر دم بعوز الحديد
Lasa[217]	الأرجنتين	2017	135(+133 شاهد)	فقر دم بعوز الحديد

من الجدول (2-18) نلاحظ الآتي:

- ❖ توزعت سنوات نشر الدراسات ما بين 2004–2022 وأغلبها حديث وهي من عدة دول بعضها نامية وبعضها متقدمة.
- ❖ تراوح حجم العينة مابين 84–2998 مريضاً.
- ❖ كان هناك اختلاف بسيط بين الدراسات من مجتمع الدراسة لكن معظمها تناول فقر الدم بعوز الحديد.

3-3- مقارنة العمر والجنس ونسبة انتشار الداء الزلاقي بين الدراسات:

الجدول (2-19): مقارنة العمر والجنس ونسبة انتشار الداء الزلاقي بين الدراسات						
	الدولة	السنة	العمر	الإناث	HGB	انتشار الداء الزلاقي
الدراسة الحالية	سورية	2023	35.7	%69.3	9.5	%8.7
Mahadev[201]	أمريكا/عدة دول	2018	–	–	–	%4.8 (%21.3-1.8)
Abdalla[208]	أمريكا	2017	28	%100	–	%0.88
Murray[202]		2013	59-57	%75-69.1	–	%2.5 (%3.8-0)
Abbass[209]		2011	63	%11	10.9	%0.33
Karnam[210]		2004	54.1-51.6	%45.7	–	%2.8
Ibrahim[203]	السعودية	2022	26	%92.5	8	%5.9
Farris[204]	مصر	2021	–	–	–	%8(+%47 محتمل)
Ambusaidi[205]	سلطنة عمان	2022	28.2	%100	10.6	%7.8
Baghbanian[211]	ايران	2015	36.7-25.8	%86.6	10.2-9.9	%12.9
Çekın[212]	تركيا	2012	38.9	%70.2	10.3	%8.33
Khan[206]	باكستان	2022	42	%88.5	–	%3.35
Ullah[207]		2022	42	%55	10.4	%5
Khatoon[213]		2018	36	%51.72	–	%11
Kavimandan[214]	الهند	2014	32.1	%80-58.1	7.9-7.5	%10.4
Javid[215]		2015	–	–	7.42	%8.07
de Leon[216]	البرازيل	2021	45	%88.6	–	%3.26
Lasa[217]	الأرجنتين	2017	51	%65.18	10.5	%11.11

من الجدول (2-19) نلاحظ الآتي:

- تراوح متوسط عمر المرضى في الدراسات ما بين 26-63 عاماً.
- نسبة الإناث أكبر من نسبة الذكور في معظم الدراسات، وقد تراوحت نسبتهم في الدراسات ما بين 11-100%.
- تراوحت قيم الخضاب في الدراسات ما بين 7.42-10.9غ/دل.

- تراوحت نسبة انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد في الدراسات ما بين 0.33–12.9%.
- نسبة انتشار الداء الزلاقي عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد في الدراسات الأمريكية ما بين 0.33–2.8%، وفي الدراسات العربية ما بين 5.9–8.7%، في الدراسة التركية 8.33% (قريبة من النسبة في الدراسة الحالية)، وفي الدراسات الباكستانية ما بين3.35–11%، وفي الدراستين الهنديتين 8.07–10.4%، وفي البرازيل 3.26% التي كانت أقل من الدراسة الأرجنتينية 11.11%، بينما كانت أعلى نسبة انتشار في الدراسة الإيرانية بنسبة 12.9%.

3-4- مقارنة نتيجة التنظير الهضمي العلوي في عينة البحث مع دراسة Karnam [210]:

الجدول (2-20): مقارنة نتيجة التنظير الهضمي العلوي في عينة البحث مع دراسة Karnam[210]		
	الدراسة الحالية	Karnam[210]
طبيعي	%46.5	%40.4
التهاب مريء	%9.4	%7.6
مريء باريت	%0	%2.8
احتقان مخاطية المعدة	%5.5	%22.8
قرحة معدية	%6.3	%9.5
احتقان مخاطية العفج	%13.4	%8.5
قرحة عفجية	%9.4	%2.8
قرحات عفجية متعددة	%0.8	%0
بوليبات	%1.6	%2.8

من الجدول (2-20) نلاحظ الآتي:

- نسبة الحالات التي كان التنظير الهضمي العلوي فيها طبيعياً أكبر في الدراسة الحالية.
- نسبة الكشف عن التهاب المريء واحتقان (التهاب) مخاطية العفج والقرحة العفجية أكبر في الدراسة الحالية.
- نسبة الكشف عن مريء باريت واحتقان (التهاب) مخاطية المعدة والقرحة المعدية والبوليبات أكبر في دراسة Karnam [210].

3-5- مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع العمر والجنس والاسهال المزمن:

الجدول (2-21): مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع العمر والجنس والاسهال المزمن							
		لا داء زلاقي		داء زلاقي		P	Prevalence
		Mean	St.D	Mean	St.D		
متوسط العمر	الدراسة الحالية	35.9	12.7	32.9	7.8	0.439	-
	Baghbanian[211]	36.66	10.5	25.76	12.24	0.001>	-
	Kavimandan[214]	33.1	13.2	23.2	9.1	0.023	-
		N.	%	N.	%	P	Prevalence
الإناث	الدراسة الحالية	78	%67.2	10	%90.9	0.104	%11.4
	Baghbanian[211]	323	%89.7	25	%59.5	0.001>	%7.2
	Çekın[212]	53	%68.8	6	%85.7	0.353	%10.2
	Khatoon[213]	128	%49.6	22	%68.7	0.041	%14.7
	Kavimandan[214]	50	%58.1	8	%80	0.18	%13.8
اسهال مزمن	الدراسة الحالية	27	%23.3	7	%63.6	0.004	%20.6
	Kavimandan[214]	14	%16.3	5	%50	0.02	%26.3

من الجدول (2-21) نلاحظ الآتي:

- في الدراسات الثلاث متوسط عمر مرضى الداء الزلاقي أقل من متوسط عمر المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي وكان الفرق مهماً إحصائياً في دراستي المقارنة [211,214].
- في دراسة واحدة [211] كانت نسبة الإناث أكبر في مجموعة المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي، بينما في الدراسة الحالية وفي باقي الدراسات نسبة الأناث كانت أكبر في مجموعة مرضى الداء الزلاقي.
- في الدراسة الحالية وفي دراسة Kavimandan [214] كانت نسبة وجود الإسهال المزمن أكبر في مجموعة مرضى الداء الزلاقي بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

3-6- مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع نتائج التحاليل المخبرية:

الجدول (2-22): مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع نتائج التحاليل المخبرية						
		لا داء زلاقي		داء زلاقي		P
		Mean	St.D	Mean	St.D	
HGB g/dL	الدراسة الحالية	9.5	0.9	8.9	0.6	0.022
	Baghbanian[211]	10.18	1.83	9.89	1.56	0.05<
	Kavimandan[214]	7.9	1.6	7.5	1.5	0.41
MCV fL	الدراسة الحالية	62.4	6.8	55.1	3.9	0.001
	Baghbanian[211]	72.76	6.64	72.57	6.22	0.005<
	Kavimandan[214]	83	17	76.3	12	0.23
Fe mcg/dL	الدراسة الحالية	40.6	4.6	36.5	2.1	0.004
	Kavimandan[214]	37.8	22.3	37.3	12.2	0.94
Ferritin mcg/L	الدراسة الحالية	6.9	1.7	5.3	1.5	0.003
	Baghbanian[211]	11.13	9.06	11.13	8.71	0.05<
	Kavimandan[214]	26.2	58.2	13	9.8	0.48
TIBC mcg/dL	الدراسة الحالية	349.4	81.9	301.9	59.2	0.064
	Kavimandan[214]	358.8	51.1	352.5	12.4	0.69
Transferrin Saturation	الدراسة الحالية	12.1	2.6	12.5	2.4	0.641
	Kavimandan[214]	10.6	4.41	10.5	3.64	0.99

من الجدول (2-22) نلاحظ الآتي:

- في الدراسة الحالية وفي دراستي المقارنة [211,214] متوسط قيم الخضاب والحجم الوسطي للكريات الحمراء أقل في مجموعة مرضى الداء الزلاقي لكن كان الفرق مهماً إحصائياً في الدراسة الحالية فقط.
- في الدراسة الحالية وفي دراسة Kavimandan [214] متوسط قيم حديد المصل والسعة الرابطة للحديد أقل في مجموعة مرضى الداء الزلاقي، بينما اختلفت الدراستان حول نسبة إشباع الترانسفيرين.

❖ في الدراسة الحالية وفي دراسة Kavimandan [214] متوسط الفيريتين أقل في مجموعة مرضى الداء الزلاقي بينما في دراسة Baghbanian [211] كان متماثلاً في المجموعتين.

3-7- مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع تصنيف Marsh:

الجدول (2-23): مقارنة علاقة الداء الزلاقي مع تصنيف Marsh						
		لا داء زلاقي		داء زلاقي		P
		N.	%	N.	%	
Marsh 0	الدراسة الحالية	106	%91.4	0	%0	0.001>
	Ullah[207]	–	–	3	%20	–
	Javid[215]	130	%87.83	0	%0	0.001>
Marsh I	الدراسة الحالية	10	%8.6	0	%0	0.001>
	Baghbanian[211]	–	–	12	%28.6	–
	Ullah[207]	–	–	4	%26.7	–
	Javid[215]	1	%0.68	4	%30.77	0.001>
Marsh II	الدراسة الحالية	0	%0	1	%9.1	0.001>
	Ibrahim[203]	–	–	1	%6.7	–
	Baghbanian[211]	–	–	6	%14.3	–
	Ullah[207]	–	–	5	%41.7	–
	Javid[215]	0	%0	4	%30.77	0.001>
	Lasa[217]	–	–		%13.3	–
Marsh IIIa	الدراسة الحالية	0	%0	2	%18.2	0.001>
	Kavimandan[214]	–	–	3	%30	–
	Javid[215]	1	%0.68	1	%7.7	0.001>
	de Leon[216]	–	–	2	%33.3	–
Marsh IIIb	الدراسة الحالية	0	%0	1	%9.1	0.001>
	Ibrahim[203]	–	–	11	%73.3	–
	Kavimandan[214]	–	–	1	%10	–
	Javid[215]	1	%0.68	2	%15.38	0.001>
	de Leon[216]	–	–	1	%16.7	–
	Lasa[217]	–	–		%46.67	–
Marsh IIIc	الدراسة الحالية	0	%0	7	%63.6	0.001>
	Ibrahim[203]	–	–	3	%20	–

	Kavimandan[214]	–	–	6	%60	–
	Javid[215]	0	%0	2	%15.38	0.001>
	de Leon[216]	–	–	3	%50	–
	Lasa[217]	–	–		%40	–
Marsh III	Baghbanian[211]	–	–	24	%57.1	–
	Ullah[207]	–	–	3	%25	–
التهاب لا نوعي	الدراسة الحالية	23	%19.8	0	%0	0.103
	Javid[215]	15	%10.13	0	%0	0.001>

من الجدول (2–23) نلاحظ الآتي:

- في دراسة واحدة فقط سُجِّلَتْ 3 حالات مع Marsh 0 في مجموعة المرضى المصابين بالداء الزلاقي[207]، بينما كانت النسبة متقاربة بين الدراسة الحالية ودراسة Javid [215] لدى المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي.
- في الدراسة الحالية لم تسجل حالات Marsh I لدى مرضى الداء الزلاقي بينما سجلت حالات لدى مرضى الداء الزلاقي بنسبة 26.7–30.77% في دراسات المقارنة [207,211,215].
- تراوحت نسبة المرضى مع Marsh II لدى مرضى الداء الزلاقي ما بين 6.7–41.7%، ولم تسجل حالات في مجموعة المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي.
- تراوحت نسبة المرضى مع Marsh IIIa لدى مرضى الداء الزلاقي ما بين 7.7–33.3%.
- تراوحت نسبة المرضى مع Marsh IIIb لدى مرضى الداء الزلاقي ما بين 9.1–73.3%.
- تراوحت نسبة المرضى مع Marsh IIIc لدى مرضى الداء الزلاقي ما بين 15.38–63.6%.
- نسبة الكشف عن وجود التهاب لانوعي في العفج لدى المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي أكبر في الدراسة الحالية من دراسة Javid [215].

3-8- موجز:

نلاحظ بالمقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة أن نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد تراوحت ما بين 0.33-12.9%، مع وجود ارتباط في بعض الدراسات بين الداء الزلاقي ومتوسط عمر أقل وارتفاع نسبة الإناث والإسهال المزمن، مع وجود اختلاف بدرجة الإصابة بحسب تصنيف Marsh.

الفصل الرابع: المناقشة Discussion

4-1- تمهيد:

في هذه الدراسة دُرِسَ انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد والعوامل المرتبطة به، وقُورِنَتْ النتائج مع نتائج عدة دراسات عالمية وقد وصلنا للنقاط الآتية.

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

صُمِّمَ البحث لدراسة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد لدى البالغين، وقد ضمت 127 مريضاً مصاباً بفقر الدم بعوز الحديد، وقد شُخِّصَ الداء الزلاقي لدى 11 مريضاً كانت لديهم قيم أضداد الترانسجوتاميناز tTG-IgA >20 وحدة (إيجابية) (وكان tTg-IgA > 100 وحدة لدى 5 مرضى) ولم يكن لدى أي مريض نقص بالتركيز الكلي للأضداد من نوع IgA لذا اكتُفِيَ بها لتأكيد التشخيص مع الدراسة النسيجية لخزعة العفج.

تراوحت أعمار المرضى في البحث ما بين 19–65 عاماً وبلغ متوسط العمر 35.7 عاماً وقد كان قريباً من النسبة الأكبر من دراسات المقارنة، وبدراسة علاقة العمر مع الداء الزلاقي كان متوسط العمر أقل لدى المرضى المصابين بالداء الزلاقي وهذا توافق مع نتائج دراستين [214 ,211] ولم يكن الفرق مهماً إحصائياً في الدراسة الحالية بينما كان مهماً في دراستي المقارنة، ونذكر أنه في دراسة Mahadev [201] كانت نسبة انتشار الداء الزلاقي أكبر لدى المرضى بعمر < 18 عاماً من المرضى الأكبر من 18 عاماً.

النسبة الأكبر من المرضى في عينة البحث من الإناث وهذا ما توافقت عليه معظم دراسات المقارنة مما يشير لانتشار فقر الدم بعوز الحديد أكثر لدى الإناث من الذكور، وبدراسة علاقة الداء الزلاقي مع الجنس كانت نسبة الإناث أكبر لدى المرضى المصابين بالداء الزلاقي لكن لم يكن الفرق

مهماً إحصائياً، وهذا كان مشابهاً لنتائج ثلاث دراسات [212, 213, 214] ومخالف لنتائج دراسة واحدة[211]، لذا يمكن القول أن الإناث المصابين بفقر الدم بعوز الحديد أكثر عرضة لوجود الداء الزلاقي لديهن لكن بدون أهمية إحصائية.

كان أكثر الأعراض انتشاراً في عينة البحث هو نقص الشهية انتفاخ البطن والألم البطني والإسهال المزمن ونسبة صغير كان لديهم لذع أو ألم خلف القص، وبدراسة علاقة الأعراض مع الداء الزلاقي كانت نسبة انتشار هذه الأعراض أكبر لدى مرضى الداء الزلاقي لكن كان الفرق مهماً إحصائياً بالنسبة للألم البطني والاسهال المزمن وهما من الأعراض الشائعة للداء الزلاقي، وفي دراسة Kavimandan [214] كذلك وجد أن انتشار الاسهال المزمن أكبر لدى مرضى الداء الزلاقي بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

بدراسة علاقة نتائج التحاليل المخبرية المرتبطة بعوز الحديد مع الداء الزلاقي كان متوسط كل من الخضاب والحجم الوسطي للكريات الحمراء وحديد المصل والفيريتين أقل بفارقٍ مهمٍ إحصائياً لدى المرضى المصابين بالداء الزلاقي، وهذا مشابه لنتائج دراستين[211,214] لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً فيهما.

في الدراسة الحالية كان متوسط الترانسفيرين والسعة الرابطة لحديد المصل أقل لدى مرضى الداء الزلاقي بينما متوسط نسبة إشباع الترانسفيرين أكبر لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.

بمقارنة نتائج فحص البراز مع الداء الزلاقي كانت نسبة وجود طعام غير مهضوم أكبر لدى مرضى الداء الزلاقي، بينما كانت نسبة وجود الألياف أو الدم الخفي أو كون النتيجة طبيعية أقل بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، وكانت نسبة انتشار الداء الزلاقي مرتفعة عند الكشف عن طعام غير مهضوم، لذا يمكن القول أنه يرجح الإصابة بالداء الزلاقي لكنه كان إيجابياً فقط لدى حوالي ثلث مرضى الداء الزلاقي فقط.

كان للتنظير الهضمي العلوي أثر مهم جداً في كشف سبب فقر الدم في أكثر من نصف الحالات فكشف عن وجود التهاب مريء والتهاب معدة وعفج وقرحات معدية وعفجية وبوليبات جميعها سبب مهم لفقر الدم بعوز الحديد، كما أن الدراسة النسيجية لخزعة العفج مهمة للتشخيص فإن الداء الزلاقي ترافق مع التهاب المريء لدى مريض واحد ومع قرحة عفجية لدى مريض آخر مما يشير لضرورة اخذ خزعات من العفج للدراسة النسيجية حتى عند الكشف عن آفة تسبب فقر الدم بعوز الحديد فإنها قد تترافق مع الداء الزلاقي.

جميع المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي كانت لديهم الدرجة Marsh 0-I في خزعة العفج، بينما جميع مرضى الداء الزلاقي كانت لديهم الدرجة Marsh II-III وقد كان لدى غالبيتهم الدرجة Marsh IIIc وبالتالي إصابة أشد، وقد سجلت دراسة واحد من دراسات المقارنة[207] وجود الدرجة Marsh 0 لدى 20% من مرضى الداء الزلاقي، وفي ثلاث دراسات كان ما بين 26.7–30.77% من مرضى الداء الزلاقي لديهم الدرجة Marsh I، وقد تراوحت نسبة وجود Marsh II لدى مرضى الداء الزلاقي في الدراسات ما بين 6.7–41.7%، لكن في أغلب الدراسات وعلى غرار الدراسة الحالية كانت النسبة الأكبر من مرضى الداء الزلاقي لديهم الدرجة Marsh III، وفي دراسة واحدة[215] سُجِّلَ وجود مريضين غير مصابين بالداء الزلاقي لديهما الدرجة Marsh III مما يؤكد على ضرورة الربط بين نتائج الدراسة النسيجية لخزعة المريء مع نتائج التحاليل المخبرية لتأكيد التشخيص.

ثلاث دراسات من دراسات المقارنة وجدت أن نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد أكبر من نسبة انتشاره لدى غير المصابين بفقر الدم بعوز الحديد، ففي دراسة Abdalla [208] وجد أن نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد 0.88% مقابل 0.13% لدى غير المصابين بفقر الدم، وكذلك Javid [215] وجد أن نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد 8.07% مقابل 1.25% لدى غير المصابين بفقر الدم، وأيضاً Lasa [217] وجد أن

نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد 11.11% مقابل 1.51% لدى غير المصابين بفقر الدم، وهذا يؤكد على الترابط بين فقر الدم بعوز الحديد مع الداء الزلاقي وضرورة تحري الإصابة بالداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد غير المفسر.

4-3- موجز:

بنتيجة الدراسة الحالية بلغت نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد 8.7%، مع ارجحية للإصابة المرضى بأعمارٍ أقل والإناث، كما أن وجود الألم البطني والاسهال يرجحان الإصابة، والتأكيد على أهمية التنظير الهضمي العلوي مع الدراسة النسيجية لخزعات العفج وتفسير نتائجها على ضوء نتائج التحاليل المخبرية للوصول للتشخيص.

.

الجزء الثالث: خاتمة Conclusion

1-1- تمهيد:

تمت دراسة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد والعوامل المرتبطة به وخلصت للاستنتاجات الآتية.

1-2- الاستنتاجات:

- ❖ نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد بلغت 8.7%.
- ❖ ارتبط الداء الزلاقي مع وجود الألم البطني والاسهال المزمن.
- ❖ ترافق الداء الزلاقي مع انخفاض مهم إحصائياً بمتوسطات الخضاب والحجم الوسطي للكريات الحمراء وحديد المصل والفيريتين.
- ❖ التنظير الهضمي العلوي مهم لتشخيص سبب فقر الدم بعوز الحديد، مع التأكيد على ضرورة الدراسة النسيجية لخزعات من العفج والتي يجب تفسيرها بالتوازي مع نتائج التحاليل المخبرية.

1-3- صعوبات البحث:

- ❖ لم يكتمل تشخيص سبب فقر بعوز الحديد لدى بعض المرضى بسبب انقطاعهم عن المتابعة واحتاج بعض المرضى لتنظير هضمي سفلي واحتاج البعض لتحاليل مخبرية إضافية.

1-4- التوصيات:

عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد غير المفسر، نقترح الآتي:

- ❖ تحري الإصابة بالداء الزلاقي مخبرياً.

❖ إجراء تنظير هضمي علوي لتشخيص سبب فقر الدم بعوز الحديد مع التأكيد على أخذ خزعات من العفج لدراستها نسيجياً في حال عدم وجود موجودات تنظيرية مبررة لفقر الدم بعوز الحديد.

References المراجع

1. Kelly, C.P. (2016). Chapter 107: **Celiac Disease.** In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease-Pathophysiology, Diagnosis, Management, 10th Edition, 2016. Elsevier. https://shop.elsevier.com/books/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set/feldman/978-0-323-60962-3.

2. Farrell, R.J., Kelly, C.P. (2002). **Celiac sprue.** N Engl J Med. 2002;346(3):180-188. https://doi.org/10.1056/nejmra010852.

3. Trier, J.S. (1998). **Diagnosis of celiac sprue.** Gastroenterology. 1998;115:211-216. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70383-X.

4. Gee, S. (2013). **The Neolithic Revolution and Subsequent Emergence of the Celiac Affection.** St Barth Hosp Rep. 2013;1(1):19-22. https://doi.org/10.12691/ijcd-1-1-8.

5. Dicke, W. (1950). **Coeliac disease: Investigation of harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease.** Utrecht: University of Utrecht; 1950. https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19511400677/.

6. van de Kamer, J.H., Weijers, H.A., Dicke, W.K. **Coeliac disease: IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action in patients with coeliac disease.** Acta Paediatr. 1953;42(3):223-231. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1953.tb05586.x.

7. Paulley, J.W. (1954). **Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea.** Br Med J. 1954;2(13):18-21. https://doi.org/10.1136%2Fbmj.2.4900.1318.

8. Rubin, C.E., Brandborg, L.L., Taylor, H.C. (1960). **Studies of celiac disease: I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue.** Gastroenterology. 1960;38:28-49. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(60)80115-1.

9. Howell, M.D., Austin, R.K., Kelleher, D. et al. (1986). **An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac**

disease. J Exp Med. 1986;164(1):333-338. https://doi.org/10.1084/jem.164.1.333.

10. Lundin, K.E., Scott, H., Hansen, T. et al. (1993). **Gliadin-specific, HLA-DQ(a1*0501, 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients.** J Exp Med. 1993;178(1):187-196. https://doi.org/10.1084/jem.178.1.187.

11. Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M. et al. (1997). **Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease.** Nat Med. 1997; 3:797-801. https://doi.org/10.1038/nm0797-797.

12. Molberg, O., Mcadam, S.N., Krner, R. et al. (1998). **Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease.** Nat Med. 1998;4:713-717. https://doi.org/10.1038/nm0698-713.

13. Anderson, R.P., Degano, P., Godkin, A.J. et al. (2000). **In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant α-gliadin T-cell epitope.** Nat Med 2000; 6:337-42. https://doi.org/10.1038/73200.

14. Fasano, A., Berti, I., Gerarduzzi, T. et al. (2003). **Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study.** Arch Intern Med. 2003;163:286-292. https://doi.org/10.1001/archinte.163.3.286.

15. Sollid, L.M., Khosla, C. (2005). **Future therapeutic options for celiac disease.** Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005;2:140-147.

16. Mukherjee, R., Kelly, C.P., Schuppan, D. (2012). **Nondietary therapies for celiac disease.** Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012;22:811-831. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.011.

17. Weile, B., Cavell, B., Nivenius, K., Krasilnikoff, P.A. (1995). **Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: A plausible explanation.** J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995; 21:64-68. https://doi.org/10.1097/00005176-199507000-00011.

18. Rubio-Tapia, A., Kyle, R.A., Kaplan, E.L. et al. (2009). **Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease.** Gastroenterology. 2009;137:88-93. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.059.

19. Lohi, S., Mustalahti, K., Kaukinen, K. et al. (2007). **Increasing prevalence of coeliac disease over time.** Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:1217-1225. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x.

20. Catassi, C., Fabiani, E., Ratsch, I.M. et al. (1996). **The coeliac iceberg in Italy: A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects.** Acta Paediatr Suppl. 1996;412:29-35. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14244.x.

21. Rubio-Tapia A, Ludvigsson, J.F., Brantner, T.L. et al. (2012). **The prevalence of celiac disease in the United States.** Am J Gastroenterol. 2012;107:1538-1544. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.219.

22. Tosco, A., Salvati, V.M., Auricchio, R. et al. (2011). **Natural history of potential celiac disease in children.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:320-5; quiz e36. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.006.

23. Madara, J.L., Trier, J.S. (1980). **Structural abnormalities of jejunal epithelial cell membranes in celiac sprue.** Lab Invest. 1980;43:254-261. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7401635/.

24. Wright, N.A., Watson, A.J., Morley, A.R. et al. (1972). **Cell production rate in mucosa of untreated coeliac disease.** Gut. 1972;13:846. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5087097/.

25. Marsh, M.N. (1992). **Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue").** Gastroenterology. 1992;102:330-354. https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91819-P.

26. Rubin, C. (1962). **Biopsy studies on the pathogenesis of celiac sprue.** In: Intestinal biopsy. Boston: Little, Brown; 1962. p 67. https://doi.org/10.1016/S0046-8177(75)80176-6.

27. De Vincenzi, M., Luchetti, R., Peruffo, A.D. et al. (1996). **In vitro assessment of acetic acid-soluble proteins (glutenin) toxicity in celiac**

disease. J Biochem Toxicol. 1996;11:205-210. https://doi.org/10.1002/(sici)1522-7146(1996)11:4%3C205::aid-jbt7%3E3.0.co;2-o.

28. Kasarda, D.D., Okita, T.W., Bernardin, J.E. et al. (1984). **Nucleic acid (cDNA) and amino acid sequences of α-type gliadins from wheat (Triticum aestivum).** Proc Natl Acad Sci USA. 1984;81:4712-4716. https://doi.org/10.1073/pnas.81.15.4712.

29. Troncone, R., Auricchio, S., De Vincenzi, M. et al. (1987). **An analysis of cereals that react with serum antibodies in patients with coeliac disease.** J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987;6:346-350. https://doi.org/10.1097/00005176-198705000-00007.

30. Ciclitira, P.J., Ellis, H.J. (1987). **Investigation of cereal toxicity in coeliac disease.** Postgrad Med J. 1987;63:767-775. https://doi.org/10.1136/pgmj.63.743.767.

31. Maiuri, L., Ciacci, C., Ricciardelli, I. et al. (2003). **Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease.** Lancet. 2003;362:30-37. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13803-2.

32. Gianfrani, C., Torncone, R., Mugione, P. et al. (2003). **Celiac disease association with CD8+ T cell responses: Identification of a novel gliadin-derived HLA-A2-restricted epitope.** J Immunol 2003;170:2719-2726. https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.5.2719.

33. Schuppan, D. (2000). **Current concepts of celiac disease pathogenesis.** Gastroenterology. 2000;119:234-242. https://doi.org/10.1053/gast.2000.8521.

34. Schmitz J. **Lack of oats toxicity in coeliac disease.** BMJ 1997;314:159-60. https://doi.org/10.1136/bmj.314.7075.159.

35. Norris, J.M., Barriga, K., Hoffenberg, E.J. et al. (2005). **Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease.** JAMA. 2005;293:2343-2351. https://doi.org/10.1001/jama.293.19.2343.

36. Sollid, L.M., Markussen, G., Ek, J. et al. (1989). **Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer.** J Exp Med. 1989;169:345-350. https://doi.org/10.1084/jem.169.1.345.

37. Nilsen, E.M., Lundin, K.E., Krajci, P. et al. (1995). **Gluten-specific, HLA-DQ-restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferongamma?**. Gut. 1995;37:766-776. https://doi.org/10.1136/gut.37.6.766.

38. Smyth, D.J., Plagnol, V., Walker, N.M. et al. (2008). **Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease.** N Engl J Med. 2008;359:2767-2777. https://doi.org/10.1056/nejmoa0807917.

39. Baklien, K., Brandtzaeg, P., Fausa, O. (1977). **Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum from patients with adult coeliac disease.** Scand J Gastroenterol. 1977;12:149-159. https://doi.org/10.1080/00365521.1977.12031127.

40. Leffler, D.A., Edwards, G., Dennis, M. et al. (2007). **A prospective comparative study of five measures of glutenfree diet adherence in adults with coeliac disease.** Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:1227-1235. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03501.x

41. Volta, U., Granito, A., Fiorini, E. et al. (2008). **Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up.** Dig Dis Sci. 2008;53:1582-1588. https://doi.org/10.1007/s10620-007-0058-0.

42. Chorzelski, T.P., Beutner, E.H. et al. (1984). **IgA anti-endomysium antibody: A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease.** Br J Dermatol. 1984;111:395-402. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb06601.x.

43. Szabolcs, M., Sipka, S., Csorba, S. (1987). **In vitro cross-linking of gluten into high-molecular-weight polymers with transglutaminase.** Acta Paediatr Hung. 1987;28:215-227. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2900018/.

44. Halstensen, T.S., Scott, H., Fausa, O., Brandtzaeg, P. (1993). **Gluten stimulation of coeliac mucosa in vitro induces activation (CD25) of**

lamina propria CD4+ T cells and macrophages but no crypt-cell hyperplasia. Scand J Immunol. 1993;38:581-590. https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb03245.x.

45. Halstensen, T., Scott, H., Brandtzaeg, P. (1990). **Human CD8+ intraepithelial T lymphocytes are mainly CD45RA-RB+ and show increased co-expression of CD45R0 in celiac disease.** Eur J Immunol. 1990;20:1825-1830. https://doi.org/10.1002/eji.1830200829.

46. Halstensen, T., Scott, H., Brandtzaeg, P. (1989). **Intraepithelial T cells of the TcR gamma/delta+ CD8- and V delta 1/J delta 1+ phenotypes are increased in coeliac disease.** Scand J Immunol. 1989;30:665-672. https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1989.tb02474.x.

47. Cellier, C., Delabesse, E., Helmer, C. et al. (2000). **Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma.** French Coeliac Disease Study Group. Lancet. 2000;356:203-208. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02481-8.

48. Mention, J.J., Ben Ahmed, M., Béque, B. et al. (2003). **Interleukin 15: A key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphoma genesis in celiac disease.** Gastroenterology. 2003;125:730-45. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01047-3.

49. Damen, G.M., Boersma, B., Wit, J.M., Heymans, H.S. (1994); **Catch-up growth in 60 children with celiac disease.** J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1994;19:394-400. https://doi.org/10.1097/00005176-199411000-00005.

50. Ansaldi, N., Tavassoli, K., Dell'Olio, D. et al. (1991). **Clinical data on celiac disease with an early or late onset.** Minerva Pediatr. 1991;43:377-381. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1842031/.

51. Ivarsson, A., Hernell, O., Stenlund, H., Persson, L.A. (2002). **Breast feeding protects against celiac disease.** Am J Clin Nutr. 2002;75:914-921. https://doi.org/10.1093/ajcn/75.5.914.

52. Ascher, H., Krantz, I., Rydberg, L. et al. (1997). **Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease.** Arch Dis Child. 1997;76:113-117. https://doi.org/10.1136%2Fadc.76.2.113.

53. Beaumont, D.M., Mian, M.S. (1998). **Coeliac disease in old age: "A catch in the rye."** Age Ageing. 1998;27:535-538. https://doi.org/10.1093/ageing/27.4.535.

54. Vuoristo, M., Miettinen, T.A. (1987). **The role of fat and bile acid malabsorption in diarrhoea of coeliac disease.** Scand J Gastroenterol. 1987;22:289-294. https://doi.org/10.3109/00365528709078593.

55. Maton, P.N., Selden, A.C., Fitzpatrick, M.L., Chadwick, V.S. (1985). **Defective gallbladder emptying and cholecystokinin release in celiac disease: Reversal by gluten-free diet.** Gastroenterology. 1985;88:391-396. https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90497-4.

56. Sanders, D., Carter, M.J., Hurlstone, D.P. et al. (2001). **Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: A case-control study in patients fulfilling Rome II criteria referred to secondary care.** Lancet. 2001;358:1504-1508. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06581-3.

57. Nachman, F., Vzquez, H., Gonzalez, A. et al. (2011). **Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:214-219. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.06.017.

58. O'Farrelly, C., O'Mahony, C., Graeme-Cook, F. et al. (1991). **Gliadin antibodies identify gluten-sensitive oral ulceration in the absence of villous atrophy.** J Oral Pathol Med. 1991;20:476-478.

59. Jamma, S., Rubio-Tapia, A., Kelly, C.P. et al. (2010). **Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:587-590. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.04.009.

60. Kabbani, T.A., Goldberg, A., Kelly, C.P. et al. (2012). **Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet.** Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:723-729. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05001.x.

61. Aine, L., Mki, M., Collin, P., Keyrilainen, O. (1990). **Dental enamel defects in celiac disease.** J Oral Pathol Med. 1990;19:241-245. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1990.tb00834.x.

62. Green, P.H., Cellier, C. (2007). **Celiac disease.** N Engl J Med. 2007;357:1731-1743. https://doi.org/10.1056/nejmra071600.

63. Rubio-Tapia, A., Hill, I.D., Kelly, C.P. et al. (2013). **ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease.** Am J Gastroenterol. 2013;108:656-576. https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79.

64. Rostami, K., Kerckhaert, J., Tiemessen, R. et al. (1999). **Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: Disappointing in clinical practice.** Am J Gastroenterol. 1999;94:888-894. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.983_f.x.

65. Ferreira, M., Davies, S.L., Butler, M. et al. (1992). **Endomysial antibody: Is it the best screening test for coeliac disease?.** Gut. 1992;33:1633-1637. https://doi.org/10.1136%2Fgut.33.12.1633.

66. Carroccio, A., Vitale, G., Di Prima, L. et al. (2002). **Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: A prospective study.** Clin Chem. 2002;48:1546-1550. http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/48.9.1546.

67. Gillett, H.R., Freeman, H.J. (2000). **Comparison of IgA endomysium antibody and IgA tissue transglutaminase antibody in celiac disease.** Can J Gastroenterol. 2000;14:668-671. https://doi.org/10.1155/2000/598906.

68. Villalta, D., Alessio, M.G., Tampoia, M. et al. (2007). **Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency.** Ann N Y Acad Sci. 2007;1109:212-220. https://doi.org/10.1196/annals.1398.025.

69. Zanini, B., Lanzarotto, F., Mora, A. et al. (2010). **Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: Results of a community based "CD-Watch" program.** Dig Liver Dis. 2010;42:865-870. https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.05.009.

70. Green, P.H., Cellier, C. (2007). **Celiac disease.** N Engl J Med. 2007;357:1731-1743. https://doi.org/10.1056/nejmra071600.

71. Corrao, G., Corazza, G.R., Andreani, M.L. et al. (1994). **Serological screening of coeliac disease: Choosing the optimal procedure**

according to various prevalence values. Gut. 1994;35:771-775. https://doi.org/10.1136%2Fgut.35.6.771.

72. Grodzinsky, E., Hed, J., Skogh, T. (1994). **IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients.** Allergy. 1994;49:593-597. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1994.tb00124.x

73. Zanini, B., Lanzarotto, F., Mora, A. et al. (2010). **Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: Results of a community based "CD-Watch" program.** Dig Liver Dis. 2010;42:865-870. https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.05.009.

74. Tonutti, E., Visentini, D., Bizzaro, N. et al. (2003). **French-Italian Laboratory Study Group on Coeliac Disease. The role of anti-tissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: A French-Italian multicenter study.** J Clin Pathol. 2003;56:389-393. https://doi.org/10.1136%2Fjcp.56.5.389.

75. Leffler, D.A., Dennis, M., Hyett, B. et al. (2007). **Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:445-450. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.006.

76. Kumar, P.J. (2003). **European and North American populations should be screened for celiac disease.** Gut. 2003;52:170-171. https://doi.org/10.1136/gut.52.2.170.

77. Fasano, A. (2003). **European and North American populations should be screened for celiac disease.** Gut. 2003;52:168-169. https://doi.org/10.1136%2Fgut.52.2.168.

78. Fabiani, E., Taccari, L.M., Ratsch, I.M. et al. (2000). **Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: A 5-year follow-up study.** J Pediatr. 2000;136:841-843. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(00)35904-2.

79. Hin, H., Bird, G., Fisher, P. et al. (1999). **Celiac disease in primary care: Case finding study.** BMJ 1999; 318:164-7. https://doi.org/10.1136/bmj.318.7177.164.

80. Jabbari, M., Wild, G., Goresky, C.A. et al. (1988). **Scalloped valvulae conniventes: An endoscopic marker of celiac sprue.** Gastroenterology. 1988;95:1518-1522. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(88)80071-4.

81. Shah, V.H., Rotterdam, H., Kotler, D.P. et al. (2000). **All that scallops is not celiac disease.** Gastrointest Endosc. 2000;51:717-720. https://doi.org/10.1067/mge.2000.104977.

82. Leffler, D., Schuppan, D., Pallav, K. et al. (2013). **Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease.** Gut. 2013;62:996-1004. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302196.

83. von Krainick, H., Debatin, F., Gautier, E. et al. (1958). **Additional research on the injurious effect of wheat flour in coeliac disease: Acute gliadin reactions (gliadin shock).** Helv Paediatr Acta. 1958;13:432-454. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13610260/.

84. O'Grady, J.G., Stevens, F.M., Harding, B. et al. (1984). **Hyposplenism and gluten-sensitive enteropathy: Natural history, incidence, and relationship to diet and small bowel morphology.** Gastroenterology. 1984;87:1326-1331. https://doi.org/10.1016/0016-5085(84)90199-9.

85. Abdallah, H., Leffler, D., Dennis, M., Kelly, C.P. (2007). **Refractory celiac disease.** Curr Gastroenterol Rep 2007; 9:401-5. https://doi.org/10.1007/s11894-007-0049-5.

86. Fine, K., Lee, E., Meyer, R. (1998). **Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue: Is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis?.** Hum Pathol. 1998;29:1433-1440. https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90012-0.

87. Pallav, K., Lefler, D.A., Tariq, S. et al. (2012). **Noncoeliac enteropathy: The differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice.** Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:380-390. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04938.x.

88. Ament, M.E., Rubin, C.E. (1972). **Soy protein—Another cause of the flat intestinal lesion.** Gastroenterology. 1972;62:227. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(72)80173-2.

89. Weinstein, W.M., Saunders, D.R., Tytgat, G.N., Rubin, C.E. (1970). **Collagenous sprue—An unrecognized type of malabsorption.** N Engl J Med. 1970;283:1297-1301. https://doi.org/10.1056/NEJM197012102832401.

90. Mulder, C., Tytgat, G.N. (1987). **Coeliac disease and related disorders.** Neth J Med. 1987;31:286-299. Neth J Med. 1987;31:286-299. https://doi.org/10.1177/2050640619844125.

91. Fry, L. (2002). **Dermatitis herpetiformis: Problems, progress and prospects.** Eur J Dermatol. 2002;12:523-531. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12459520/.

92. Askling, J., Linet, M., Gridley, G. et al. (2002). **Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis.** Gastroenterology. 2002;123:1428-1435. https://doi.org/10.1053/gast.2002.36585.

93. Lewis, H.M., Renaula, T.L., Garioch, J.J. et al. (1996). **Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis.** Br J Dermatol 1996;135:363-367. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1005.x.

94. Rose, C., Dietrich, W., Brocker, E.B. et al. (1999). **Circulating autoantibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease.** J Am Acad Dermatol. 1999;41:957-961. https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70253-7.

95. Sardy, M., Karpati, S., Merkl, B. et al. (2002). **Epidermal transglutaminase (TGase3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis.** J Exp Med. 2002;195:747-757. https://doi.org/10.1084/jem.20011299.

96. Porter, W.M., Unsworth, D.J., Lock, R.J. et al. (1999). **Tissue transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis.** Gastroenterology. 1999;117:749-750. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70482-8.

97. Garioch, J.J., Lewis, H.M., Sargent, S.A. et al. (1994). **25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis**

herpetiformis. Br J Dermatol. 1994;131:541-545. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08557.x.

98. Hardman, C.M., Garioch, J.J., Leonard, J.N. et al. (1997). **Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis.** N Engl J Med. 1997;337:1884-1887. https://doi.org/10.1056/nejm199712253372604.

99. Garud, S., Leffler, D., Dennis, M. et al. (2009). **Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in coeliac disease patients in the Northeastern United States.** Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:898-905. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03942.x.

100. Sjoberg, K., Eriksson, K.F., Bredberg, A. et al. (1998). **Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus.** J Intern Med. 1998;243:133-140. https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00256.x.

101. Cronin, C.C., Feighery, A., Ferriss, J.B. et al. (1997). **High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus.** Am J Gastroenterol. 1997;92:2210-2212. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9399754/,

102. Collin, P., Reunala, T., Pukkala, E. et al. (1994). **Coeliac diseaseassociated disorders and survival.** Gut. 1994; 35:1215-1218. https://doi.org/10.1136/gut.35.9.1215.

103. Kabbani, T.A., Kelly, C.P., Betensky, R.A. et al. (2013). **Patients with celiac disease have a lower prevalence of non-insulindependent diabetes mellitus and metabolic syndrome.** Gastroenterology. 2013;144:912-917 e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.033.

104. Counsell, C.E., Taha, A., Ruddell, W.S. (1994). **Coeliac disease and autoimmune thyroid disease.** Gut. 1994;35:844-846. https://doi.org/10.3121%2Fcmr.2007.738.

105. Collin, P., Maki, M. (1994). **Associated disorders in coeliac disease: Clinical aspects.** Scand J Gastroenterol. 1994;29:769-775. https://doi.org/10.3109/00365529409092508.

106. Freeman, H.J. (1997). **Hepatobiliary tract and pancreatic disorders in celiac disease.** Can J Gastroenterol. 1997;11:77-81. https://doi.org/10.1155/1997/160201.

107. Ventura, A., Magazzu, G., Greco, L. (1999). **Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease.** Gastroenterology 1999;117:297-303. https://doi.org/10.1053/gast.1999.0029900297.

108. Sategna Guidetti, C., Solerio, E., Scaglione, N. et al. (2001). **Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders.** Gut. 2001;49:502-505. https://doi.org/10.1136/gut.49.4.502.

109. Thomason, K., West, J., Logan, R.F. et al. (2003). **Fracture experience of patients with coeliac disease: A population-based survey.** Gut. 2003;52:518-522. https://doi.org/10.1136/gut.52.4.518.

110. O'Donoghue, D. (1986). **Fatal pneumococcal septicaemia in coeliac disease.** Postgrad Med J. 1986;62:229-230. https://doi.org/10.1097/00042737-199804000-00014.

111. Moayyedi, P., O'Mahony, S., Jackson, P. et al. (1997). **Small intestine in lymphocytic and collagenous colitis: Mucosal morphology, permeability, and secretory immunity to gliadin.** J Clin Pathol. 1997;50:527-529. https://doi.org/10.1136/jcp.50.6.527.

112. Wolber, R., Owen, D., Freeman H. (1990). **Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue.** Hum Pathol. 1990;21:1092-1096. https://doi.org/10.1016/0046-8177(90)90144-t.

113. McCashland, T.M., Donovan, J.P., Strobach, R.S. et al. (1992). **Collagenous enterocolitis: A manifestation of glutensensitive enteropathy.** J Clin Gastroenterol. 1992;15:45-51. https://doi.org/10.1097/00004836-199207000-00011.

114. Fine, K.D., Do, K., Schulte, K. et al. (2000). **High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome.** Am J Gastroenterol. 2000;95:1874-1882. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02255.x.

115. Trier, J. (1997). **Celiac sprue and refractory sprue.** In: Gastrointestinal and liver disease. 6th Edition, Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1557. https://www.elsevier.com/books/gastrointestinal-and-liver-disease/9780323672931.

116. Miletic, I.D., Miletic, V.D., Sattely-Miller, E.A., Schiffman, S.S. (1994). **Identification of gliadin presence in pharmaceutical products.** J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994;19:27-33. https://doi.org/10.1097/00005176-199407000-00005.

117. Dennis, M., Case, S. (2004). **Going gluten free: A primer for clinicians.** Pract Gastroenterol. 2004;28:86. https://www.researchgate.net/publication/285539377_Going_Gluten-Free_A_Primer_for_Clinicians.

118. Dennis, M., Leffler, D. (2010). **Real life with celiac disease.** Bethesda, Md.: AGA Press; 2010. https://www.amazon.com/Real-Celiac-Disease-Melinda-Dennis/dp/1603560084.

119. **National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease.** (2005). Gastroenterology. 2005;128:S1-9. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.007.

120. Janatuinen, E.K., Pikkarainen, P.H., Kemppainen, T.A. et al. (1995). **A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease.** N Engl J Med. 1995;333:1033-1037. https://doi.org/10.1056/nejm199510193331602.

121. Janatuinen, E.K., Kemppainen, T.A., Julkunen, R.J. et al. (2002). **No harm from five-year ingestion of oats in coeliac disease.** Gut. 2002;50:332-335. https://doi.org/10.1136/gut.50.3.332.

122. Holmes, G.K., Prior, P., Lane, M.R. et al. (1989). **Malignancy in coeliac disease—effect of a gluten-free diet.** Gut. 1989;30:333-338. https://doi.org/10.1136/gut.30.3.333.

123. Pink, I.J., Creamer, B. (1967). **Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome.** Lancet 1967;1:300-4. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)91238-X.

124. MacDonald, W.C., Brandborg, L.L., Flick, A.L. et al. (1964). **Studies of celiac sprue: IV. The response of the whole length of the small bowel to a gluten-free diet.** Gastroenterology. 1964;47:573-589. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)34671-2.

125. Valdimarsson, T., Lfman, O., Toss, G., Strom, M. (1996). **Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease.** Gut. 1996;38:322-327. https://doi.org/10.1136/gut.38.3.322.

126. Sategna-Guidetti, C., Grosso, S.B., Grosso, S. et al. (2000). **The effects of one-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism, and nutritional status in newly diagnosed adult coeliac disease patients.** Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:35-43. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00671.x.

127. Valdimarsson, T., Toss, G., Lfman, O., Strom, M. (2000). **Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: Significance of secondary hyperparathyroidism.** Scand J Gastroenterol. 2000;35:274-280. https://doi.org/10.1080/003655200750024146.

128. Bernstein, C., Leslie, W, Leboff, M. (2003). **AGA medical position statement: Guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases.** Gastroenterology. 2003;124:791. https://doi.org/10.1053/gast.2003.50107.

129. Thompson, T., Dennis, M., Higgins, L.A. et al. (2005). **Gluten-free diet survey: Are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods?.** J Hum Nutr Diet. 2005;18:163-169. https://doi.org/10.1111/j.1365-277x.2005.00607.x.

130. Katz, A.J., Falchuk, Z.M., Strober, W., Shwachman, H. (1976). **Glutensensitive enteropathy: Inhibition by cortisol of the effect of gluten protein in vitro.** N Engl J Med. 1976;295:131-135. https://doi.org/10.1056/nejm197607152950303.

131. Lloyd-Still, J., Grand, R.J., Khaw, K.T., Shwachman, H. (1972). **The use of corticosteroids in celiac crisis.** J Pediatr 1972;81:1074-1081. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(72)80234-8.

132. Sainsbury, A., Sanders, D.S., Ford, A.C. (2011). **Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia.** Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:33-40. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04685.x.

133. Leffler, D.A., Dennis, M., Hyett, B., Kelly, E. et al. (2007). **Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:445-450. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.006.

134. Abdulkarim, A.S., Burgart, L.J., See, J., Murray, J.A. (2002). **Etiology of nonresponsive celiac disease: Results of a systematic approach.** Am J Gastroenterol. 2002;97:2016-2021. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x.

135. \Cellier, C., Delabesse, E., Helmer, C. et al. (2000). **Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group.** Lancet. 2000;356:203-208. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02481-8.

136. Ciacci, C., Mazzacca, G. (1988). **Unintentional gluten ingestion in celiac patients.** Gastroenterology 1998;115:243. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70400-7,

137. Baer, A.N., Bayless, T.M., Yardley, J.H. (1980). **Intestinal ulceration and malabsorption syndromes.** Gastroenterology. 1980;79:754-765. https://doi.org/10.1016/0016-5085(80)90259-0.

138. Enns, R., Lay, T., Bridges, R. (1997). **Use of azathioprine for nongranulomatous ulcerative jejunoileitis.** Can J Gastroenterol. 1997;11:503-506. https://doi.org/10.1155/1997/589581.

139. Bossart, R., Henry, K., Booth, C.C., Doe, W.F. (1975). **Subepithelial collagen in intestinal malabsorption.** Gut. 1975;16:18-22. https://doi.org/10.1136/gut.16.1.18.

140. Freeman, H.J. (1999). **Hyposplenism, antiendomysial antibodies, and lymphocytic colitis in collagenous sprue.** Can J Gastroenterol. 1999;13:347-350. https://doi.org/10.1155/1999/596427.

141. Güller, R., Anabitarte, M., Mayer, M. (1986). **Collagenous sprue and ulcerative jejuno-ileitis in a patient with gluteninduced enteropathy.** Schweiz Med Wochenschr. 1986;116:1343-1349. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3775341/.

142. Holtmann, M., von Herbay, A., Galle, P.R., Stremmel, W. (1999). **Long-term collagenous sprue: Remission with a gluten-free diet.** Z Gastroenterol. 1999;37:1163-1168. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10666840/.

143. Wahab, P.J., Crusius, J.B., Meijer, J.W. et al. (2000). **Cyclosporin in the treatment of adults with refractory coeliac disease: An open pilot study.** Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:767-774. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00718.x.

144. Ryan, B.M., Kelleher, D. (2000). **Refractory celiac disease.** Gastroenterology. 2000;119:243-251. https://doi.org/10.1053/gast.2000.8530.

145. Jamma, S., Leffler, D.A., Dennis, M. et al. (2011). **Small intestinal release mesalamine for the treatment of refractory celiac disease type I.** J Clin Gastroenterol. 2011;45:30-33. https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e3181f42401.

146. Vaidya, A., Bolanos, J., Berkelhammer, C. (1999). **Azathioprine in refractory sprue.** Am J Gastroenterol. 1999;94:1967-1969. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01241.x.

147. Gillett, H.R., Arnott, I.D., McIntyre, M. (2002). **Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: A case report.** Gastroenterology. 2002;122:800-805. https://doi.org/10.1053/gast.2002.31874.

148. \Catassi, C., Fabiani, E., Corrao, G. et al. (2002). **Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease.** JAMA 2002;287:1413-1419. https://doi.org/10.1001/jama.287.11.1413.

149. \Corrao, G., Corazza, G.R., Bagnardi, V. et al. (2001). **Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: A cohort study.** Lancet. 2001;358:356-361. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05554-4.

150. Spencer, J., Cerf-Bensussan, N., Jarry, A. et al. (1988). **Enteropathyassociated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine) is recognized by a monoclonal antibody (HML-1) that defines a membrane molecule on human mucosal lymphocytes.** Am J

Pathol. 1988;132:1-5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1880632/pdf/amjpathol00130-0009.pdf.

151. Corazza, G.R., Biagi, F., Volta, U. et al. (1997). **Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults.** Lancet. 1997;350:106-109. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)01042-8.

152. Akram, S., Murray, J.A., Pardi, D.S. et al. (2007). **Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5:1282-1290. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.05.013.

153. Egan, L.J., Walsh, S.V., Stevens, F.M. (1995). **Celiac-associated lymphoma: A single-institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era.** J Clin Gastroenterol. 1995;21:123-129. https://journals.lww.com/jcge/Abstract/1995/09000/Celiac_Associated_Lymphoma__A_Single_Institution.12.aspx.

154. Logan, R.F., Rifkind, E.A., Turner, I.D. (1989). **Mortality in celiac disease.** Gastroenterology. 1989;97:265-271. https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90060-7.

155. Nielsen, O.H., Jacobsen, O., Pedersen, E.R. et al. (1985). **Non-tropical sprue: Malignant diseases and mortality rate.** Scand J Gastroenterol .1985;20:13-18. https://doi.org/10.3109/00365528509089626.

156. Schmitz, J. (1996). **Is celiac disease a lifelong disorder?**. Clin Invest Med. 1996;19:352-356. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8889273/.

157. Shan, L., Molberg, Ø., Parrot, I. et al. (2002). **Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue**. Science. 2002; 297:2275-9. http://dx.doi.org/10.1126/science.1074129.

158. Siegel, M., Garber, M.E., Spencer, A.G. et al. (2012). **Safety, tolerability, and activity of ALV003: results from two phase 1 single, escalating-dose clinical trials.** Dig Dis Sci. 2012;57:440-450. https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-011-1906-5.

159. Paterson, B.M., Lammers, K.M., Arrieta, M.C. et al. (2007). **The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: A proof of concept study.**

Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:757-766. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03413.x.

160. Kelly, C.P., Green, P.H., Murray, J.A. et al. (2013). **Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study.** Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:252-262. https://doi.org/10.1111/apt.12147.

161. 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.

162. 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.

163. 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.

164. 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.

165. 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.

166. 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.

167. 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.

168. 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.

169. 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.

170. 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.

171. 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.

172. 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.

173. 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.

174. 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.

175. 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.

176. 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.

177. 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.

178. 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.

179. 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.

180. 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.

181. 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.

182. 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.

183. 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.

184. 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.

185. 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.

186. 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/.

187. 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.

188. 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.

189. 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.

190. Schuppan, D., Dieterich, W., Lamont, J.T., Grover, S. (2022). **Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in adults**. UpToDate: Topic 4774 Version 35.0. Literature review current through: Dec 2022. Last updated: Jul 20, 2022. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults.

191. Singh, P., Arora, A., Srand T.A. et al. (2018). **Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis**. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2018;16(6):823-836.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037.

192. Singh, P., Arora, S., Lal, S. et al. (2015). **Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis**. The American journal of gastroenterology. 2015;110(11):1539-1548. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.296.

193. Cicarelli, G., Della Rocca, G., Amboni, M. et al. (2003). **Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease**. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2003;24(5):311-317. https://doi.org/10.1007/s10072-003-0181-4.

194. 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.** The American journal of gastroenterology. 1999;94(3):691-696. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00938.x.

195. Labbé, R.F., Dewanji, A. (2004). **Iron assessment tests: transferrin receptor vis-à-vis zinc protoporphyrin**. Clinical biochemistry. 2004;37(3):165-174. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.10.006.

196. Halfdanarson, T.R., Litzow, M.R., Murray, J.A. (2007). **Hematologic manifestations of celiac disease**. Blood. 2007;109(2):412-421. https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104.

197. Means, R.T., Brodsky, R.A., Elmore, J.G., Tirnauer, J.S., Givens, J. (2023). **Diagnostic approach to anemia in adults**. UpToDate: Topic 7133 Version 70.0. Literature review current through: Jan 2023. Last updated: Sep 09, 2022. https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults.

198. Pagana, K., Pagana, T.J., Pagana, T.N. (2021). **Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference, 15th Edition**. Elsevier Health Sciences: 1088 Pages. ISBN: 9780323675192. https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780323675192?role=student.

199. Kelly, C.P., Lamont, J.T., Grover, S. (2022). **Diagnosis of celiac disease in adults**. UpToDate: Topic 4771 Version 36.0. Literature review current through: Dec 2022. Last updated: Apr 07, 2022. https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-adults.

200. Donaldson, M.R., Firth, S.D., Wimpee, H., Leiferman, K.M., Zone, J.J., Horsley, W. et al. (2007). **Correlation of Duodenal Histology With Tissue Transglutaminase and Endomysial Antibody Levels in Pediatric Celiac Disease**. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007;5(5):567-573. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.003.

201. Mahadev, S., Laszkowska, M., Sundström, J., Björkholm, M., Lebwohl, B., Green, P.H.R. et al. (2018). **Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis**. Gastroenterology. 2018;155(2):374-382.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.016.

202. Murray, J.A., McLachlan, S., Adams, P.C., Eckfeldt, J.H., Garner, C.P., Vulpe, C.D. et al. (2013). **Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians**. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2013;11(7):808-814. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.009.

203. Ibrahim, R., Sulieman, O., Mansour, M., Abdelmotaleb, M., ALJarba, N. (2022). **Prevalence of Celiac Disease Among Patients with Refractory Iron Deficiency Anemia in North-Western Saudi Arabia**. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2022;89(1):5717-5720. https://dx.doi.org/10.21608/ejhm.2022.266036.

204. Farris, M.N., Shaheen, R.Y., El-Deeb, M.A.Y., Ebraheem, E.A. (2021). **Prevalence of celiac disease in adult patients with iron deficiency anemia of obscure origin**. QJM: An International Journal of Medicine. 2021;114(1):hcab100.053. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab100.053.

205. Ambusaidi, S., Al Busaidi, A.M., Al Salmani, A., Davidson, R., Alshekaili, J., Kindi, M.A. (2022). **Prevalence of Coeliac Disease in Omani Adults with Iron Deficiency Anaemia of Unknown Cause: Case-finding study**. Sultan Qaboos University medical journal. 2022;22(2):262-267. https://doi.org/10.18295/squmj.5.2021.101.

206. Khan, M. A., Jan, H., Khan, M.O., Hanif, M., Hassan, T., Khurshid, L. (2022). **Prevalence of Celiac Disease in Adult Patients with Iron Deficiency Anemia**. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 2022;16(05):1006-1008. https://doi.org/10.53350/pjmhs22165.

207. Ullah, H., Ali, L., Aslam, M., Naeem, M., Ullah, M.I., Masood, A. et al. (2022). **Frequency of Celiac Disease in Microcytic Anemia Patients of Nowshera**. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 2022;16(12):337-339. https://doi.org/10.53350/pjmhs20221612337.

208. Abdalla, A., Saifullah, S.M., Osman, M., Baniya, R., Sidahmed, S., LaChance, J. et al. (2017). **Prevalence of occult celiac disease in females with iron deficiency in the United States: an NHANES analysis**. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2017;6,347-350. https://doi.org/10.1080/20009666.2017.1396169.

209. Abbass, R., Hopkins, M., Dufour, D.R., Schallheim, J., Szeto, O.J., Korman, L.Y. et al. (2011). **Celiac disease in an urban VA population with iron deficiency: the case against routine duodenal biopsy**. Digestive diseases and sciences. 2011;56(7):2037-2041. https://doi.org/10.1007/s10620-010-1549-y.

210. Karnam, U.S., Felder, L.R., Raskin, J.B. (2004). **Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study**. Southern medical journal. 2004;97(1):30-34. https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000051059.23259.56.

211. Baghbanian, M., Farahat, A., Vahedian, H.A., Sheyda, E., Zare-Khormizi, M.R. (2015). **The Prevalence Of Celiac Disease In Patients With Iron-Deficiency Anemia In Center And South Area Of Iran**. Arquivos de Gastroenterologia. 2015;52(4):278-282. https://doi.org/10.1590/S0004-28032015000400006.

212. Çekın, A.H., Çekın, Y., Sezer, C. (2012). **Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia**. The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology. 2012;23(5):490-495. https://doi.org/10.4318/tjg.2012.0467.

213. Khatoon, S., Ahmed, A., Yousaf, S. (2018). **Iron Deficiency Anaemia In Pakistan: Celiac Disease An Underlying Cause**. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC 2018;30(3):372-376. https://jamc.ayubmed.edu.pk/jamc/index.php/jamc/article/view/3024/1987.

214. Kavimandan, A., Sharma, M., Verma, A.K., Das, P., Mishra, P., Sinha, S. et al. (2014). **Prevalence of celiac disease in nutritional anemia at a tertiary care center.** Indian journal of gastroenterology : official journal

of the Indian Society of Gastroenterology. 2014;33(2):114-118. https://doi.org/10.1007/s12664-013-0366-6.

215. Javid, G., Lone, S.N., Shoukat, A., Khan, B.A., Yattoo, G.N., Shah, A., et al. (2015). **Prevalence of celiac disease in adult patients with iron-deficiency anemia of obscure origin in Kashmir (India)**. Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology. 2015;34(4):314-319. https://doi.org/10.1007/s12664-015-0586-z.

216. de Leon, W.P., Pratesi, R., Gandolfi, L., Uenish, R.H. (2021). **Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron Deficiency Anemia in Brasília, Brazil: A Cross-Sectional Study**. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2021;51(4):413-419. https://doi.org/10.52787/SUYI2286.

217. Lasa, J. S., Olivera, P., Soifer, L., Moore, R. (2017). **Iron-deficiency anemia as a subclinical celiac disease presentation in an Argentinian population.** Revista de gastroenterologia de Mexico. 2017;82(3):270-273. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.12.008.

Abstract

Background:

Iron deficiency anemia is one of the most common blood diseases among humans. The causes of iron deficiency anemia are attributed to increased iron loss from the body or a disorder in iron absorption.

Celiac disease is an important cause of deficiency of many elements, including iron, due to villous atrophy and malabsorption resulting from it.

Objective:

The research aims to study the prevalence of celiac disease among patients with iron deficiency anemia.

Materials and methods:

Study design: **A Cross-Sectional Study,** including patients with iron deficiency anemia attending Al-Mowasat University Hospital and Al-Assad University Hospital in Damascus from 1/12/2021 to 1/12/2022.

Results:

The study included 127 patients (mean age 35.7 years, 69.3% female).

TTG-IgA antibodies were positive in 11 patients (6 patients 21-99 EU, 5 patients >100 EU), on bowel biopsy of these patients one had Marsh II, two patients had Marsh IIIa, and one patient had Marsh IIIb and seven patients with Marsh IIIc diagnosed with celiac disease (8.7%).

Patients with celiac disease had a younger mean age (32.9 vs. 35.9 years, P=0.439), a larger proportion of females (90.9% vs. 67.2%, P=0.104), and more symptoms, especially abdominal pain (63.6% vs. 25.9%, P=0.0028) and chronic diarrhea (63.6% vs 23.3%, P=0.004), smaller mean hemoglobin (8.9 vs 9.5, P=0.022), smaller mean MCV (55.1 vs 62.4, P=0.001), and smaller mean serum iron (36.5 vs 40.6, P=0.001). = 0.004), mean ferritin smaller (5.3 vs. 6.9, P=0.003).

One patient had celiac disease with esophagitis and another had celiac disease with duodenal ulcer.

Conclusions:

The study showed that the prevalence of celiac disease among patients with unexplained iron deficiency anemia with a clear cause was 8.7%, especially for females and when there was abdominal pain or chronic diarrhea.

Upper gastrointestinal endoscopy with histological study of duodenal biopsies is necessary to confirm or disprove the diagnosis of celiac disease as well as to detect many causes of iron deficiency anemia.

Key words: Celiac Disease (CD), Iron Deficiency Anemia (IDA), Upper GI Endoscopy.

Syrian Arab Republic
Ministry of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department
Gastroenterology Division

Study of Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron-Deficiency Anemia

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Subspecialized Higher Studies Certificate in Gastroenterology Diseases

by

Dr. Etab Abd Almajeed Ibrahim

Supervisor

Prof. Dr. Ahmad Wassouf

2023