



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

شعبة أمراض الغدد والإستقلاب

دراسة انتشار الداء الزلاقي عند الأطفال المصابين بقصر القامة

Prevalence of Celiac Disease in Children with Short Stature

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الغدد والإستقلاب

رئاسة

إشراف

الأستاذ الدكتور

الأستاذ الدكتور

رائد أبو حرب

يونس قبلان

إعداد الطالب: فادي المسيحي

2018

كلمة محبة وشكر

أشكر الله الذي أعطانا أن نحيا إلى هذه اللحظة وأهدي هذا الجهد المتواضع لوالديّ وإخوتي وخطيبتي وأساتذتي الأفاضل وأصدقائي الأحباء ، كما أهديه لسورية الحبيبة التي لم تبخل علينا بمحبةٍ أو علمٍ أو معرفةٍ أخص بالتقدير والإمتنان الأستاذ الدكتور يونس قبلان الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث و أمدني بصادق النصح و كان لفيض تجربته الطويلة أكبر الأثر في إنجاز هذا البحث العلمي

نوقشت هذه الرسالة وأجيزت بتاريخ / /

إشراف

الأستاذ الدكتور

يونس قبلان

لجنة الحكم

الصفحة	القسم
5	الباب الأول: القسم النظري
6	الفصل الأول: أهمية البحث وخلفيته
10	الفصل الثاني: قصر القامة Short Stature
25	الفصل الثالث: الداء الزلاقي Celiac Disease
47	الباب الثاني: القسم العملي
48	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
53	الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية و نتائج البحث
66	الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية
71	الفصل الرابع: مناقشة النتائج ومحددات البحث
72	الفصل الخامس: التوصيات
73	الخلاصة
75	الباب الثالث: المراجع REFERENCES

الباب الأول

القسم النظري

يتألف الباب الأول من ثلاثة فصول:

الفصل الأول: أهمية البحث وخلفيته

الفصل الثاني: قصر القامة **Short Stature**

الفصل الثالث: الداء الزلاقي **Celiac Disease**

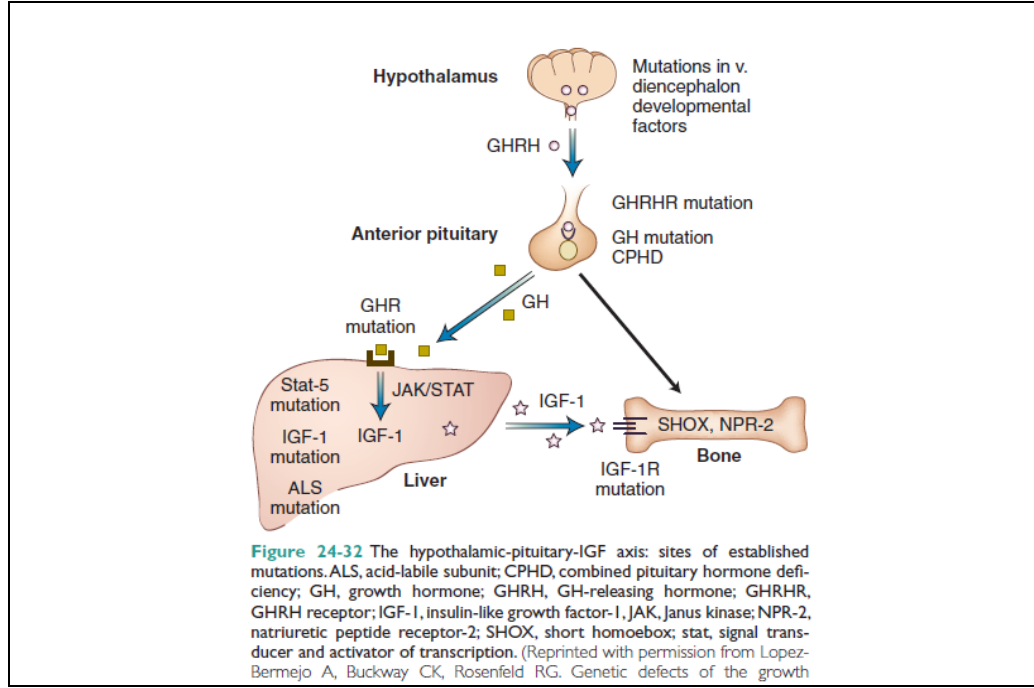
الفصل الأول

أهمية البحث وخلفيته

يعتبر النمو جانباً أساسياً و جوهرياً للصحة خلال مرحلة الطفولة و هو أيضاً عملية معقدة و منظمة بشكل دقيق . يعتمد الطول النهائي للفرد و المسار الذي يسلكه للوصول إليه بشكل كبير على التركيب الوراثي، لكنه يمكن أن يتأثر أيضاً بعوامل خارجية بما في ذلك كمية و نوعية الغذاء والعوامل النفسية والاجتماعية . تنظم هذه العملية عن طريق هرمونات متعددة و عوامل نمو تتفاعل مع مستقبلات خلوية غشائية و تقوم بنقل إشارات وتفعيل شلالات داخل خلوية¹.

تصنيف اضطرابات النمو¹

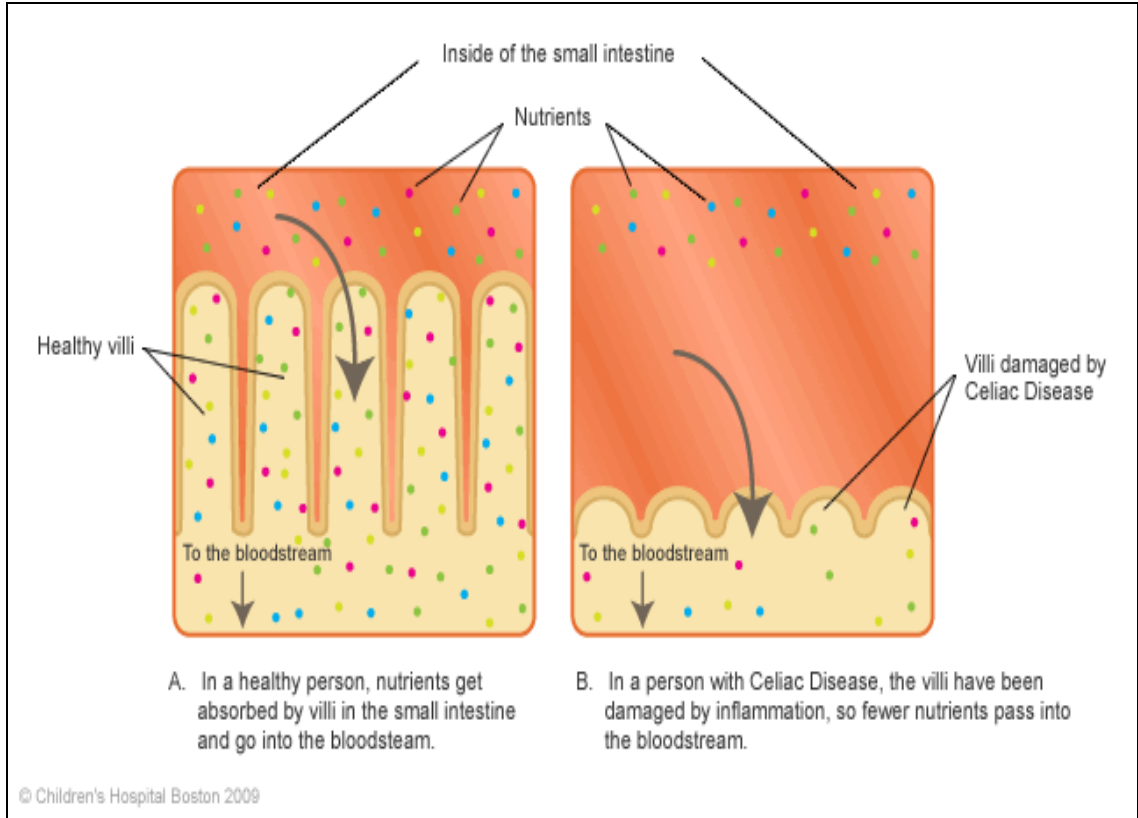
- I. اضطرابات المحور الوطائي النخامي التي ينتج عنها عوز بهرمون النمو (GH)Growth Hormone.
- II. اضطرابات تنتج عن عوز أو مقاومة لعمل عامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF1)Insulin Like Growth Factor1.
- III. اضطرابات النمو التي تؤثر في المقام الأول على لوحة النمو، وبسببها وجود أمراض مزمنة من ضمنها الداء الزلاقي، إضافةً للأمراض الغدية الأخرى كقصور الدرق و متلازمة كوشينغ على سبيل المثال.
- IV. قصر القامة مجهول السبب (ISS)Idiopathic Short Stature.



الشكل 1-1: يبين المحور الوطائي-النخامي - IGF مأخوذ من ¹ ال William's

الداء الزلاقي والنمو

الداء الزلاقي هو اضطراب متواسط مناعياً ، يحدث فيه تلف في مخاطية الأمعاء بسبب رد الفعل المناعي غير السوي تجاه الغلوتين الموجود في الغذاء، وهو من الأمراض التي تعوق امتصاص المغذيات و البروتين و يمكن أن يسبب تأخراً في النمو كما لو كان لدى المريض سوء تغذية²⁻³⁻⁴ . يجب أن يؤخذ هذا المرض بعين الاعتبار في التشخيص التفريقي لتأخر النمو مجهول السبب.



الشكل 1-2 : شكل ترسمي لمخاطية الأمعاء الطبيعية وعند الإصابة بالداء الزلاقي

يمكن لتأخر النمو أن يكون التظاهرة الأولى للمرض²⁻⁵⁻⁶، كما يمكن لدرجة تأخر النمو أن تكون هي ذاتها في سياق المرض، مع أو بدون وجود الأعراض الهضمية الأخرى².

يمكن للمستويات المصلية لعامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF1 أن تكون منخفضة²⁻⁷ و تعكس وجود سوء التغذية، و إنه من الأهمية بمكان التمييز بين هذا المرض و الاضطرابات المتصلة بعوز هرمون النمو Growth Hormone Deficiency (GHD).

سحب الغلوتين من الغذاء (الحمية الخالية من الغلوتين) هو العلاج الفعال للداء الزلاقي، ويؤدي إلى تسارع النمو و تراجع التظاهرات السريرية للمرض خلال 6-12 شهر من العلاج²⁻⁵.

تعود المستويات المصلية لل IGF1-I أيضاً إلى المستويات الطبيعية خلال هذه الفترة⁷⁻⁸. و يحقق أكثر الأطفال الذين يتلقون الحمية المناسبة طولاً نهائياً طبيعياً في نهاية المطاف⁹⁻¹⁰.

البيانات حول انتشار الداء الزلاقي بقعية spotty وأظهرت الدراسات الحديثة بأن هذا الداء شائع أكثر مما كان يعتقد سابقاً في كل من آسيا وإفريقيا وأوروبا و الولايات المتحدة الأمريكية¹¹.

حيث تبلغ نسبة انتشار الداء الزلاقي عند أطفال الولايات المتحدة الأمريكية بشكل عام حوالي 0.9 %¹². و تبين في عدد من الدراسات الأوربية بأن الداء الزلاقي هو السبب في تأخر النمو غير المفسر عند 5-20 % من المرضى⁶⁻¹³. كما أظهرت العديد من الدراسات في الدول المجاورة لنا وجود انتشار هام للداء الزلاقي لدى الأطفال المصابين بقصر قامة كما في الدراسات المصرية. ELrefai et al.⁸⁵ و Almontaser et al.⁹⁰ والدراسة الإيرانية. Hashemi et al.⁸⁶ و الدراسة الباكستانية. Mehoob et al.⁸⁸ على سبيل المثال لا الحصر.

الفصل الثاني

قصر القامة

Short stature

أولاً: المقدمة والتعريف

يتم تعريف قصر القامة على أنه طول أقل من الخط المئوي الثالث أو أقل من انحرافين معياريين (standerd deviations SD) بالنسبة للخط الموافق لمتوسط الطول الوالدي (mid-parental height MPH) المسقط على مخططات النمو الموافقة للعمر والجنس والمجموعة السكانية التي ينتمي إليها الطفل، أو هو تباطؤ سرعة النمو أقل من 25% خلال 6-12 شهراً (انكسار خط النمو) ولو كان الطول ضمن الحدود الطبيعية¹⁷⁻¹⁸.

تبلغ نسبة قصر القامة عند مجموع السكان حوالي 3%، نصف الحالات سببها فيزيولوجي (قصر قامة عائلي أو تأخر نمو بنيوي...)، والنصف الآخر للحالات سببها مرضي¹⁷.

يتطلب النمو الطبيعي التغذية الكافية جنباً إلى جنب مع التحفيز الهرموني المناسب.

الهرمونات الهامة في عملية النمو هي بالدرجة الأولى هرمون النمو (growth hormone GH)، عامل النمو الشبيه بالإنسولين (insulin-like growth factor IGF 1)، الهرمونات الدرقية و الستيروئيدات الجنسية بالإضافة إلى عوامل النمو الأخرى.

يكون النمو الطولي أعظمياً خلال مرحلة الطفولة ويبلغ حوالي 25 سم في السنة الأولى للعمر، ثم حوالي 10 سم في السنة خلال السنتين التاليتين، وينخفض في السنوات التالية لذلك إلى حوالي 6-7 سم سنوياً حتى الوصول لسن البلوغ حيث يتسارع النمو مجدداً إلى حوالي 10 سم سنوياً .

عمر البلوغ يختلف من مجموعة بشرية إلى أخرى ويرتبط بالعمر العظمي (bone age BA) أكثر من ارتباطه بالعمر الزمني (chronological age CA).
ممكن أن يكون سبب قصر القامة داخلياً لدى الطفل نفسه ، أو خارجياً متعلقاً بالبيئة المحيطة بالطفل¹⁷ .

ثانياً: أسباب قصر القامة¹⁷

1-أسباب قبل الولادة:

• تأخر النمو داخل الرحم:

يؤدي تأخر النمو داخل الرحم في المرحلة الجنينية المبكرة إلى تراجع عدد خلايا الجنين الكلي مما يؤدي إلى تراجع الطاقة الكامنة للنمو في المراحل اللاحقة.
على الرغم من ذلك فإن معظم الأجنة الصغار بالنسبة لعمر الحمل (small for gestational age SGA) يلحقون بأقرانهم ، إلا أن 20% منهم يبقى لديهم قصر قامة.

• المتلازمات الوراثية:

على الرغم من أن متلازمة تورنر الكلاسيكية (XO, 45) غالباً ما تشخص بشكل صحيح ، إلا أن التشخيص ممكن أن يفوت في حالة متلازمة تورنر الموزايبكية،

فلذلك يجب إجراء التتميط الصبغي عند كل فتاة قصيرة القامة عند عدم وجود سبب آخر، خصوصاً إذا ترافق قصر القامة مع تأخر البلوغ.

متلازمات أخرى تترافق بقصر القامة:

متلازمة داون (trisomy21)، متلازمة نونان، متلازمة برادر ويلي، متلازمة سيلفر روسل وغيرها.

2-أسباب بعد الولادة:

• أسباب فيزيولوجية: وتشمل قصر القامة العائلي وتأخر النمو البنيوي. ويبين الجدول رقم 1-2 مقارنة بينهما.

• الأمراض الجهازية المزمنة:

- الانتانات المزمنة
- متلازمات سوء الإمتصاص ومنها الداء الزلاقي الذي سيتم بحثه لاحقاً بالتفصيل.
- التشوهات الولادية : القلبية والهضمية والعصبية والبولية.
- متفرقات: تشمع الكبد، القصور الكلوي المزمن، التوسع القصبي، آفات القلب المكتسبة و اعتلالات العضلة القلبية.

• الأسباب الغذائية:

○ عوز هرمون النمو:

عوز هرمون النمو الكلاسيكي بمفرده أو بالتزامن مع الأعواز الهرمونية النخامية الأخرى له تظاهر سريري وصفي بالقزامة النخامية ، إضافة إلى صغر بحجم القضيب وإمكانية الإصابة بنوب نقص السكر في مرحلة الوليد.

○ متلازمة لارون Laron's syndrome:

تطلق هذه المتلازمة على عدم الحساسية لهرمون النمو ، أو عوز هرمون ال IGF1 الأساسي، تتميز هذه المتلازمة بفشل النمو مع مستويات مصلية مرتفعة لهرمون النمو (GH) ومستويات منخفضة جداً أو معدومة لل IGF1.

○ الداء السكري من النمط الأول:

على الرغم من أن نقص الوزن ممكن أن يحدث مباشرة قبل التظاهرات السريرية للداء السكري من النمط الأول ، فإن الأطفال المشخصين حديثاً عادةً ما يكونون بطول طبيعي أو أطول قليلاً من نظرائهم¹⁹⁻²⁰.

تأخر النمو ممكن أن يحدث عند الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول في حال كان المرض غير مضبوط ولفترات طويلة²¹⁻²².

○ قصور الدرق:

يسبب قصور الدرق الخلقي فشل النمو في حال عدم علاجه في الوقت المناسب ، في حال العلاج الصحيح بالهرمون الدرقي يحقق الأطفال المصابون بالمرض طولاً مناسباً لإمكانياتهم الوراثية²³.

ممكن ان يؤدي قصور الدرق المكتسب خلال الطفولة أيضاً إلى فشل النمو ، الذي تتفاوت شدته تبعاً لمدة وشدة قصور الدرق.

يشكل فشل النمو (الفدامة) عادةً المظهر الأساسي لقصور الدرق عند الأطفال ²⁴، وهذا ما يظهر بقصر قامة أكثر من نقص الوزن، ولذلك فإن هؤلاء الأطفال يبدون زيادة في الوزن نسبة إلى طولهم، مع عدم تناسب أجزاء الجسم وزيادة نسبة القطعة العلوية إلى القطعة السفلية.

يتأخر العمر العظمي والنضج العظمي عند الأطفال المصابين بقصور الدرق ²⁴.

يؤدي تشخيص المرض والعلاج بالهرمون الدرقي في الوقت المناسب إلى تسارع النمو الطولي ونضج الهيكل العظمي للطفل.

استمرار قصر القامة عند البلوغ يرتبط بمدة قصور الدرق قبل البدء بالعلاج، شبة النمو ممكن أن تكون مهددة بشكل خاص في حال التأخر في تطبيق العلاج عند مقارنة إتمام الطفل للبلوغ ²⁵.

○ متلازمة كوشينغ:

تؤدي زيادة القشرانيات السكرية إلى تثبيط نمو الهيكل العظمي، حيث تتداخل مع الإستقلاب الطبيعي للعظام بتثبيط نشاط بانيات العظم وتعزيز نشاط كاسرت العظم مما يؤدي بالمحصلة إلى زيادة انحلال العظام ²⁶⁻²⁷، هذا التأثير مرتبط بمدة وشدة التعرض لفرط القشرانيات السكرية بغض النظر عن السبب ، فيما إذا كان بسبب زيادة الهرمون الموجه الكظري (ACTH adrenocorticotropic hormone) ، ورم كظري مفرز للقشرانيات السكرية أو الإعطاء الخارجي للقشرانيات السكرية (دوائي).

العلاج بالقشرانيات السكرية بشكل متناوب يومي ممكن أن يقلل ولكن لا يلغي زيادة احتمال الإصابة بقصر القامة²⁸⁻²⁹.

○ الرخد (عوز فيتامين د عند الأطفال):

في الماضي كان عوز الفيتامين د سبباً رئيسياً لقصر القامة عند الأطفال وغالباً ما يرتبط بأسباب أخرى لفشل النمو مثل سوء التغذية، الخداج، سوء الإمتصاص، مرض كبدي أو القصور الكلوي المزمن.

عوز فيتامين د المعزول غالباً ما يحدث لدى أطفال الرضاعة الطبيعية الذين لا يتعرضون لأشعة الشمس ولا يتلقون منتجات غذائية حاوية على فيتامين د.

مع تقدم العمر يبدأ هؤلاء الأطفال بتشكيل 25،1 ديهيدروكسي فيتامين د (25،1 dihydroxy vitamin D3) عن طريق التعرض لأشعة الشمس وتوسيع نظامهم الغذائي، مع تحسن التباطؤ العابر في النمو الطولي.

● قصر القامة لأسباب نفسية اجتماعية:

هناك نمط من فشل النمو يسمى بالقزامة النفسية الاجتماعية أو قزامة الحرمان العاطفي³⁰⁻³¹.

حالات فشل النمو في هذه الحالة يمكن إرجاعها إلى بيئة منزلية فقيرة مع نقص اهتمام الأب والأم بالأطفال، و يلاحظ تحسن في وزن الطفل وتسارع النمو عند إخراج الطفل من المنزل المختل إلى بيئة سليمة يتوفر فيها الإهتمام اللازم.

بعض الأطفال يظهرون مظاهر سلوكية شاذة إضافةً إلى اضطراب النمو كاضطراب عادات الأكل والشرب ، إضافةً للإنسحاب الإجتماعي والكلام البذيء³².

ممكن أن تترافق هذه الإضطرابات بخلل في افراز هرمون النمو³³، إلا أن هذا الخلل عكوس وبإصلاح المشكلة في العائلة تعود قيم هرمون النمو للطبيعي ويتسارع النمو الطولي للطفل وهذا ما يؤكد تشخيص القزامة النفسية الإجتماعية³⁴⁻³⁵.

• التشوهات الهيكلية:

سوء التنسج العظمي والغضروفي يشمل مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي تتميز بتشوهات في شكل العظام والغضاريف³⁶⁻³⁷.

تشمل هذه الإضطرابات تشوهات في حجم وشكل العظام في الأطراف ، العمود الفقري والجمجمة، من الضروري بمكان أخذ القصة السريرية والعائلية وإجراء الفحص السريري والتقييم الشعاعي الدقيق لتشخيص هذه الأمراض، ويجب الأخذ بعين الإعتبار أن هنالك حالات عديدة تحدث بسبب طفرات طارئة (جسدية سائدة) وهنا لاتفيد القصة العائلية بوضع التشخيص. يبين الجدول رقم 1-1 أسباب قصر القامة.

أسباب قصر القامة
قصر القامة متناسب الأجزاء
أسباب فيزيولوجية
قصر القامة العائلي
تأخر النمو البنيوي
أسباب قبل الولادة
تراجع النمو داخل الرحم (أسباب مشيمية، التهابات، تشوهات)
أسباب وراثية (اضطرابات صبغية أو استقلابية)

أسباب بعد الولادة
نقص التغذية
الأمراض الجهازية المزمنة (من ضمنها الداء الزلاقي)
الأسباب النفسية الإجتماعية (الشدات العاطفية)
أسباب غدية
عوز / عدم الحساسية لهرمون النمو
قصور الدرق
الداء السكري من النمط الأول
متلازمة كوشينغ
قصور جارات الدرق الكاذب
البلوغ الباكر أو المتأخر
قصر القامة غير متناسب الأجزاء
مع أطراف قصيرة
أسوء التصنع العظمي والغضروفي، الرخد المقاوم
مع جذع قصير
سوء تصنع المشاشات، داء عديدات السكر المفاطي

الجدول 1-1: أسباب قصر القامة

تأخر النمو البنيوي	قصر القامة العائلي	
أكثر شيوعاً عند الإناث	الذكور = الإناث	الجنس
طبيعي (يتناقص خلال السنوات الثلاثة الأولى للعمر)	طبيعي	الطول عند الولادة
ضمن الحدود الطبيعية	قصير (أحدهما أو كلاهما)	طول الأهل
طبيعية	طبيعية	سرعة النمو
متأخر	طبيعي	البلوغ
$CA > BA = \text{height age}$	$BA = CA > \text{height age}$	العمر العظمي (BA) والعمر الزمني (CA)
طبيعي	قصير ، ولكنه طبيعي مقارنةً بمتوسط الطول الوالدي	الطول النهائي

الجدول 1-2 : مقارنة بين قصر القامة العائلي وتأخر النمو البنيوي

ثالثاً: تقييم الطفل المصاب بقصر القامة

إن القصة السريرية المفصلة والفحص السريري الدقيق تشكل حجر الزاوية لوضع التشخيص السببي للطفل قصير القامة.

تشمل المواضيع المفتاحية التي تساعد في وضع التشخيص السببي لقصر القامة ما يلي:

❖ قياس الطول بشكل دقيق:

العمر أقل من سنتين: قياس الطول بوضعية الإستلقاء.

العمر سنتين أو أكثر: قياس الطول بوضعية الوقوف.



الشكل 1-3 : يبين طريقة قياس طول الطفل بوضعية الوقوف

❖ تقييم مناسب الجسم:

- تحديد نسبة القطعة العلوية إلى القطعة السفلية:

تعرف القطعة السفلية بأنها المسافة بين أسفل القدمين حتى ارتفاق العانة، والقطعة العلوية بأنها حاصل طرح القطعة السفلية من الطول الكلي للطفل.

تزداد النسبة في: الرخد، عدم التصنع الغضروفي وقصور الدرق غير المعالج.

تتقص النسبة في: سوء تصنع المشاش، تشوه الفقرات.

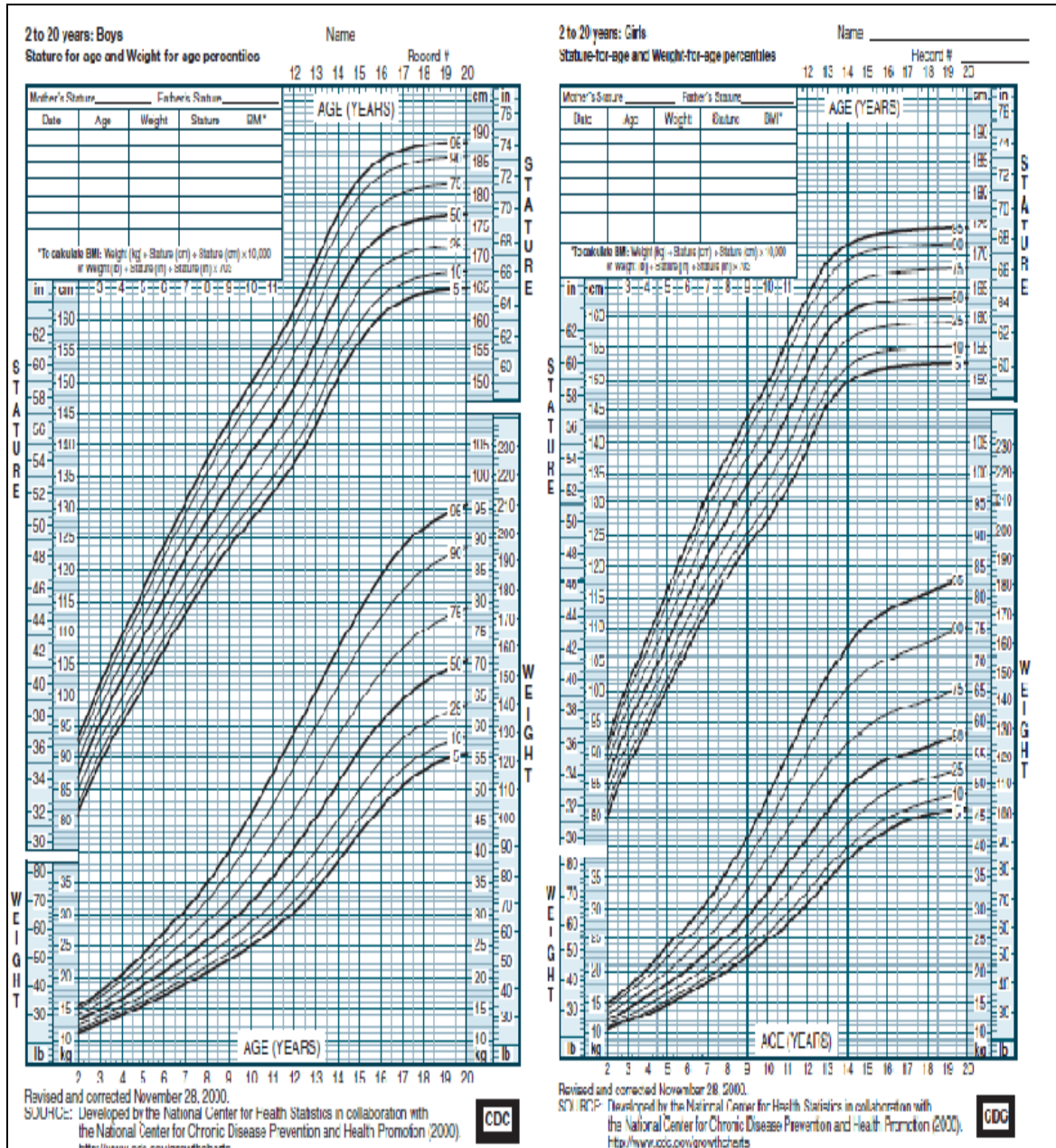
- مقارنة طول الباع بالطول الكلي.

❖ تقييم سرعة النمو:

تعرف بأنها نسبة زيادة الطول خلال فترة من الزمن وتقدر بالسنتيمتر/ السنة.

❖ إسقاط القياسات على مخططات النمو:

حيث يقارن طول ونمو الطفل بمخططات النمو الموافقة للجنس والعمر عند المجموعة السكانية المناسبة، ويقدر كنسبة مئوية أو كانهزافات معيارية (SD) عن القيم الطبيعية.



الشكل 1-4 : صورة عن مخططات النمو المستخدمة في الدراسة

السبب	القصة
تأخر نمو بنيوي	قصة تأخر بلوغ عند الوالدين
Small for gestational age (SGA)	نقص وزن الولادة
عوز هرمون النمو	نوب نقص السكر عند الوليد، صغر حجم القضيب
سوء تغذية	نقص الوارد الغذائي
آفة شاغلة لحيز في منطقة النخامى أو الوطاء	صداع، إقياء، مشاكل بصرية
قصور درق	تعب ووهن عام، إمساك، كسب وزن
قصور كلوي مزمن، حمض أنبوبي كلوي	تعدد بيلات
القرامة النفسية الإجتماعية	القصة الإجتماعية
سوء امتصاص (داء زلاقي)	شكايات هضمية، إسهالات، براز دهني

الجدول 1-3 : القرائن التي توجه لسبب قصر القامة من القصة السريرية

السبب	موجودات الفحص السريري
سوء تنسج هيكلية، الرخد، قصور الدرق	عدم تناسب أجزاء الجسم
متلازمة خلقية وراثية	تشوهات شكلية
قصور كلوي مزمن	ارتفاع التوتر الشرياني
قصور درق	سلعة درقية، جلد خشن
متلازمة كوشينغ	بدانة مركزية، تشققات ارجوانية

الجدول 1-4 : القرائن التي توجه لسبب قصر القامة من الفحص السريري

❖ مقارنة طول الطفل مع متوسط الطول الوالدي (Mid-parental- height MPH):

MPH عند الطفل الذكر (سم) = طول الأب + طول الأم + 2/13

MPH عند الطفلة الأنثى (سم) = طول الأب + طول الأم - 2/13

يتم تعيين الطول الهدف على مخططات النمو المعيارية الموافقة للجنس والعمر والمجموعة السكانية الموافقة للطفل، وتحديد خط نمو الطفل فيما إذا كان طبيعياً ، كما على أي خط مئوي للنمو وعدد الانحرافات المعيارية عن الحدود الطبيعية.

❖ تقييم النضج الجنسي (البلوغ):

عن طريق استخدام مراحل تانر ، وتشمل خمس مراحل لكل جنس.

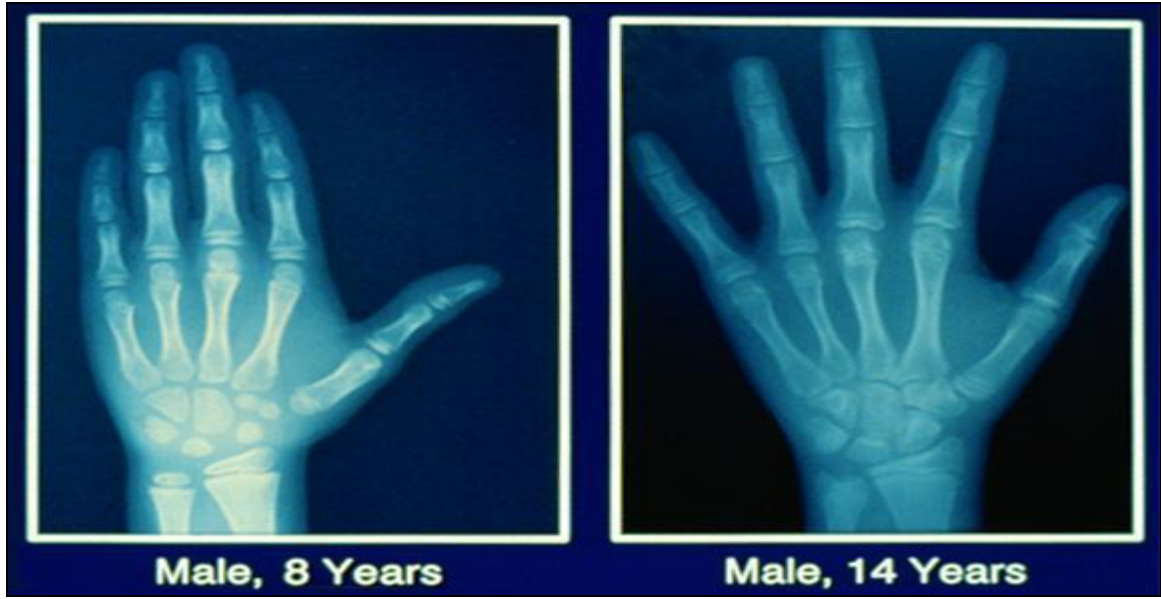
❖ تقييم العمر العظمي (Bone age BA):

يجب أن يتم تقييم العمر العظمي عند جميع الأطفال المراجعين بقصر القامة.

ظهور مختلف مراكز التعظم والتحام المشاشات يشير إلى نضج الهيكل العظمي لدى الطفل.

بشكل تقليدي تتم قراءة الصورة الشعاعية X Ray للمعصم الأيسر ومقارنتها مع أطالس خاصة لتقدير العمر العظمي.

يعطي العمر العظمي فكرة عن ما وصل إليه النضج العظمي لدى الطفل، إضافة إلى الإمكانية الكامنة للنمو الطولي لدى الطفل.



الشكل 1-5 : مثال عن الصور الشعاعية المستخدمة في تقييم العمر العظمي

❖ الإستقصاءات:

المستوى الأول (الإستقصاءات الأساسية):

تعداد عام وصيغة، سرعة التثقل، وظائف كبد، وظائف كلية، كالسيوم، فوسفور،
فوسفاتاز قلبية، سكر الدم الصيامي، ألبومين، تحليل غازات الدم.

الهرمون المحرض الدرقي (TSH thyroid stimulating hormaone)

تحليل بول وراسب.

تحليل براز.

قياس العمر العظمي.

المستوى الثاني:

صيغة صبغية في حال الشك بمتلازمة تورنر أو متلازمة داون أو غيرها من المتلازمات الوراثية.

الأضداد النوعية للداء الزلاقي (ATTG-Ig A)، مع إجراء الخزعات المعوية في حال إيجابية الأضداد.

اختبارات تحريض هرمون النمو و عيار ال IGF1 في المصل.

رابعاً: العلاج

حسب السبب مع ضرورة المراقبة وتسجيل دقيق للطول والوزن في كل مراجعة، وسيتم لاحقاً التفصيل في علاج الداء الزلاقي كسبب لقصر القامة.

الفصل الثالث

الداء الزلاقي

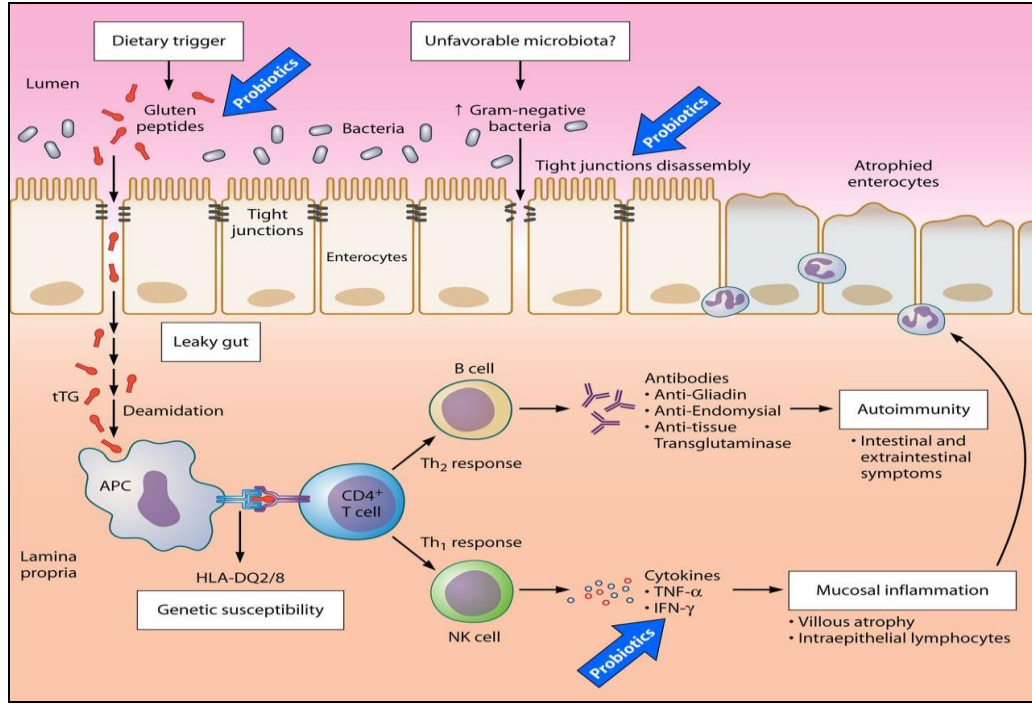
Celiac Disease

أولاً: المقدمة والتعريف

الداء الزلاقي مرض التهابي مناعي مزمن يصيب الأمعاء الدقيقة ويدوم مدى الحياة عند الأشخاص الذين لديهم استعداد وراثي للإصابة بالمرض.

يكون المرض كنتيجة للإستجابة المناعية غير السوية ضد الغلوتين والبروتينات المشابهة الموجودة في القمح والشعير والجاودار والحبوب الأخرى المشابهة، رد الفعل المناعي يؤدي إلى تبدلات التهابية في الأمعاء الدقيقة، إضافةً إلى مضاعفات جهازية.

الإصابة المعوية ممكن أن تؤدي إلى سوء امتصاص للمغذيات وما يتبعه من الإصابة بالأمراض الناجمة عن عوز هذه المغذيات.



الشكل 1-6 : يوضح الآلية المناعية للداء الزلاقي وآلية إنتاج الأضداد النوعية

في السنوات الأخيرة شكلت الأمراض المتعلقة بالقمح موضوعاً مهماً للبحث العلمي كما للحديث عند عامة الناس.

تاريخياً تم النظر إلى الداء الزلاقي كمرض نادر تم تشخيصه غالباً عند الأطفال، لاحقاً أدى تطور الإمكانيات التشخيصية كالأضداد النوعية للداء الزلاقي في ثمانينيات وتسعينيات القرن الماضي إلى زيادة مهمة في تشخيص حالات الداء الزلاقي، كما في تشخيص الحالات عند الفئات الأكبر عمراً (البالغين والكهول)³⁸.

هنالك مؤشرات وبائية تشير لازدياد حالات المرض بشكل عام وليس فقط الحالات المشخصة³⁸⁻³⁹.

ازدياد حدوث المرض في السنوات الأخيرة يشير إلى تدخل العوامل البيئية (على سبيل المثال الإنتانات المعوية، تغير عادات التغذية إضافةً للعوامل النفسية

والاجتماعية) كعوامل خطورة لتطور الداء الزلاقي والأمراض المناعية الذاتية المرتبطة به 40-41 .

تبلغ نسبة انتشار الداء الزلاقي في ألمانيا حوالي 0,2 %، وهي من أقل نسب الانتشار في دول الاتحاد الأوروبي ³⁸ وكما ذكر سابقاً تبلغ نسبة الإصابة في الولايات المتحدة الأمريكية 0,9%.

للأسف لا تتوفر بيانات إحصائية عن نسبة انتشار الأمراض الأخرى المتعلقة بالقمح، يعتقد الخبراء بأن حوالي 5-7% من السكان بشكل عام متأثرون بهذه الأمراض.

على الرغم من الاهتمام المتزايد بالداء الزلاقي في السنوات الأخيرة، فإنه هناك عدد كبير من الأشخاص المصابين بالمرض وغير المشخصين ، وهذا ما يؤدي إلى زيادة التظاهرات السريرية للمرض، إضافةً إلى ارتفاع نسبة الإصابة بالأمراض المناعية الذاتية الأخرى (على سبيل المثال الداء السكري النمط الأول، التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي) ⁴².

مع ازدياد الأهمية السريرية للداء الزلاقي تم تطوير مرشحات علاجية على مستوى عالمي (الجمعية الأوروبية لأمراض الجهاز الهضمي والتغذية عند الأطفال ⁴³، الجمعية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي ⁴⁴، والجمعية العالمية لأمراض الجهاز الهضمي ⁴⁵).

ثانياً: الصورة السريرية للداء الزلاقي

إن الأعراض السريرية للداء الزلاقي ودرجة شدة تظاهر الصورة السريرية ممكن أن تكون متفاوتة جداً، حيث أن تعريف أعراض نمطية أو وصفية توجه لتشخيص

المرض أمر صعب جداً، لذلك ممكن إطلاق اسم "حرباء أمراض الجهاز الهضمي" على الداء الزلاقي حيث أن هذا المرض قد يشخص بشكل متأخر أو لا يشخص على الإطلاق.

على هذه الخلفية تم اقتراح تصنيف سريري للداء الزلاقي كما يلي⁴⁶:

1-الداء الزلاقي السريري الكلاسيكي

2-الداء الزلاقي العرضي (السريري)

3-الداء الزلاقي تحت السريري

4-الداء الزلاقي الكامن

5-الداء الزلاقي المعند

1-الداء الزلاقي السريري العرضي والكلاسيكي:

يعرف الداء الزلاقي الكلاسيكي على أنه اعتلال معوي محدث بالغوتين يتظاهر بأعراض سريرية لسوء الامتصاص كنقص الوزن والإسهال الدهني ووذمات نقص البروتين.

الأعراض ممكن ان تكون أشد في الطفولة المبكرة وتشمل تطبل البطن،

الإسهالات كبيرة الكمية ، الضمور العضلي، كما القهم وتغير السلوك.

من العلامات الوصفية للمرض في الطفولة عوز الحديد، التغيرات المعرفية

والسلوكية وتأخر النمو، والتي تظهر غالباً بعمر 1-3 سنوات⁴⁷⁻⁴⁸.

في الوقت الحاضر فإن تظاهر الداء الزلاقي قد تغير، حيث أن أكثر مرضى

الداء الزلاقي يتظاهر المرض لديهم بشكايات بطنية كعسر هضم، تطبل بطن،

تغير عادات التغوط، أيضاً ممكن أن يتظاهر باضطرابات نوم ، تعب ووهن

عام، اكتئاب، وأيضاً ممكن أن يتظاهر بالإمساك، ومن الأعراض خارج الهضمية التبدلات الجلدية وعلى رأسها التهاب الجلد حلائي الشكل.

مخبرياً ممكن أن يتظاهر بارتفاع خفيف في خمائر الكبد، فقر دم ، و/أو اضطراب في وظائف الغدة الدرقية.

يتراجع في الوقت الحاضر عدد الأشخاص المشخصين بسبب الأعراض الهضمية، مع تزايد تشخيص المرض في سياق المسح الروتيني عند المجموعات عالية الخطر للإصابة بالمرض⁴⁹.

الأعراض الهضمية للداء الزلاقي
متلازمة سوء الامتصاص
اضطرابات الحركية المعوية من الإسهال حتى الإمساك!
الغثيان والإقياء، النفخة، ألم بطني مزمن
تطبل البطن

الجدول 1-5: الأعراض الهضمية للداء الزلاقي

الأعراض خارج الهضمية للداء الزلاقي
فقد الوزن
اضطراب النمو عند الأطفال
فقر الدم
نقص الكثافة العظمية / تخلخل العظام/ تبدلات بلثة الأسنان

اعتلال أعصاب محيطي/ اعتلال أعصاب متعدد
تكزز / ضعف عضلي
عمى ليلي
كدمات
وذمات
قلاع فموي ناكس

الجدول 1-6: الأعراض خارج الهضمية للداء الزلاقي

2-الداء الزلاقي تحت السريري:

يعني هذا الشكل الإصابة بالمرض دون أعراض سريرية، وهذا يعني أن المصابين لديهم إيجابية لأضداد الداء الزلاقي مع تبدلات وصفية في خزعة الأمعاء الدقيقة (على الأقل MARSH 2)، دون أعراض وعلامات سريرية ودون تبدلات مخبرية أخرى ذات صلة.

بعض الجمعيات تدعو هذا النمط من الداء الزلاقي بال "الداء الزلاقي الصامت".

المرضى المصابون بالداء الزلاقي غير العرضي غالباً ما يكتشفون من خلال المسح الروتيني لأقارب الدرجة الأولى للمصابين بالمرض.

العديد من الدراسات أظهرت أن المصابين بالداء الزلاقي غير العرضي لديهم انخفاض في نوعية الحياة ، كما أعراض غير نوعية خارج هضمية " كمتلازمة التعب والوهن العام ⁵⁰ ". هذه الأعراض ممكن أن تتحسن بتطبيق الحماية الخالية من الغلوتين.

دراسات أخرى لمرضى الداء الزلاقي غير العرضيين لم تثبت تحسن نوعية الحياة عند المرضى بتطبيق الحماية الخالية من الغلوتين، مما يصعب وضع استطباب هذه الحماية كما قبول تطبيق هذه الحماية من قبل المرضى⁵¹⁻⁵².

3-الداء الزلاقي الكامن:

يوجد في الأدب الطبي نقاشات عديدة بشأن الداء الزلاقي الكامن ، البعض يفهم هذا الشكل للداء الزلاقي على أنه إيجابية لأضداد الداء الزلاقي مع مخاطية معوية طبيعية لدى أشخاص موضوعين على حمية طبيعية.

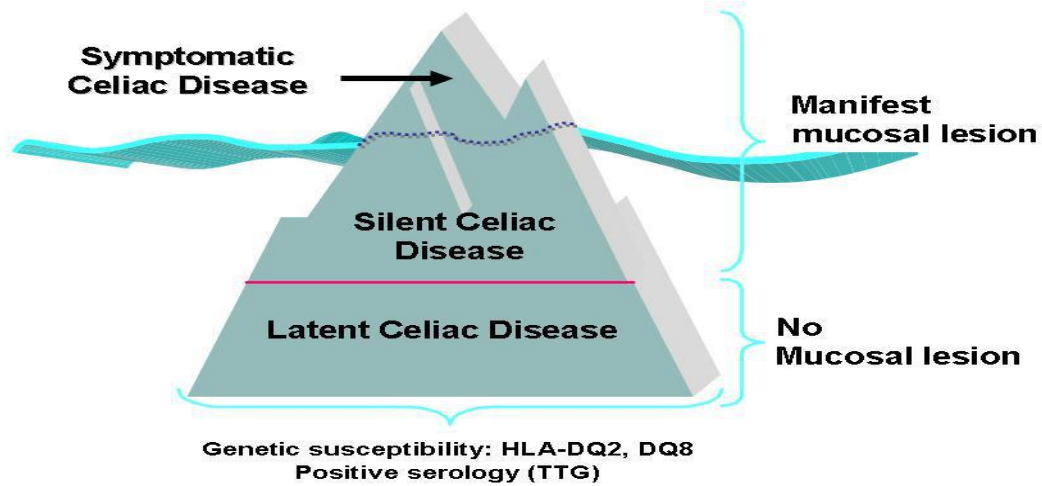
بعض مجموعات العمل تعرفه على أنه إيجابية لأضداد الداء الزلاقي مع إمكانية لزيادة عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة المعوية (MARSH 1)⁵³

الدراسات الحالية تظهر أنه حوالي 20% من الأشخاص الذين لديهم إيجابية للأضداد النوعية للداء الزلاقي ، لا يوجد لديهم تبدلات نوعية في مخاطية الأمعاء وبذلك يكون الداء الزلاقي الكامن تظاهر شائع للداء الزلاقي⁵⁴

4-الداء الزلاقي المعند:

يعرف الداء الزلاقي المعند بأنه استمرار أو عودة ظهور ضمور في الزغابات المعوية على الرغم من التطبيق الصارم لحمية خالية من الغلوتين لمدة 12 شهراً، كما استمرار أو عودة ظهور لأعراض الداء الزلاقي الهضمية وخارج الهضمية.

The Celiac Iceberg



الشكل 7-1 : يعطي فكرة عن التظاهر السريري للداء الزلاقي ، وأن أغلبية حالاته غير مشخصة

الخزعات المعوية	HLA DQ2, DQ8	الأضداد النوعية للداء الزلاقي (ATTG IgA)	أعراض غير نوعية	متلازمة سوء الامتصاص	
MARSH 2					
-3					
+	+	+	-/+	+	السريري الوصفي (الكلاسيكي)
+	+	+	+	-	السريري العرضي
+	+	+	-	-	تحت السريري
+	+	+	-/+	+	المعند
-	+	+	-	-	الكامن

الجدول 7-1 : تصنيف أوصلو للداء الزلاقي 2013

❖ الحساسية للقمح:

كما الداء الزلاقي فإن الحساسية للقمح رد فعل مناعي ضد بروتينات القمح، بالمقارنة مع الداء الزلاقي فإن رد الفعل المناعي هنا متوسط بال Ig E و/أو الخلايا التائية T ضد بروتينات القمح المختلفة (ω -5-Gliadin, γ -Gliadin, Amylase-) Trypsin-Inhibitoren(ATIs), Thioredoxin , Lipid-Transfer-Protein)⁵⁵ .

أعراض الحساسية ممكن أن تتظاهر في الفم ، الأنف و العينين (انتفاخ، حكة)، أو في الجلد (أكزيما تأتبية وشري)، أو في الرئتين (زلة تنفسية، ربو...)، أو في الجهاز الهضمي (آلام بطنية، غثيان، إقياء، تطبل بطن، إسهال...) وهي لا تختلف عن الأعراض الهضمية التي تشاهد في الداء الزلاقي.

تنظيرياً ونسجياً كما في التحسس ضد المواد الغذائية الأخرى يظهر المرض طيفاً واسعاً من التبدلات تتفاوت من نتيجة طبيعية ، ارتشاح الظهارة بالحمضات، ارتشاح الظهارة المعوية باللمفاويات (MARSH 1) ، فرط تصنع عقيدي مع نمو الجريبات اللمفاوية، إلى أشكال نادرة غالباً ما تتظاهر عند الأطفال على شكل تقرحات تصيب الخبثات الظهارية.

الداء الزلاقي	الحساسية للقمح
الفترة الزمنية بين التعرض للغوتين وظهور الأعراض الإمراضية	أسابيع إلى سنوات ساعات إلى أيام استجابة مناعية ولادية أو مكتسبة ممكن أن تكون استجابة مناعية ولادية ضد (ATIs)

HLA	HLA DQ2/DQ8: 99%	غير معروفة
الأضداد	t TG AB ايجابية	سلبية
التبدلات التشريحية المرضية في خزعة الأمعاء (حمية طبيعية)	MARSH 2-3	MARSH 0-1
الإختلاطات	زيادة حدوث الأمراض المناعية الذاتية الأخرى، زيادة خطر الإصابة باللمفومات	غير واضحة بعد

الجدول 1-8 : المقارنة بين الداء الزلاقي والحساسية للقمح

❖ ملاحظات:

- ✓ عادة ما يترافق الداء الزلاقي مع نقص الوزن، ولكن مع ذلك أظهرت الدراسات أنه عند وضع تشخيص الداء الزلاقي كان حوالي 28% من المرضى زائدي الوزن و 11% منهم كان لديهم بدانة⁵⁹، لذلك فإن زيادة الوزن لا تنفي الإصابة بالداء الزلاقي.
- ✓ العلاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي والداء السكري النمط الأول معروفة⁶⁰⁻⁶¹، حيث تبلغ نسبة انتشار الداء الزلاقي عند مرضى الداء السكري النمط الأول بين 4,4-11%⁶².
- ✓ إن نسبة انتشار الداء الزلاقي أعلى عند مرضى المصابين بأمراض الغراء، كما الأمراض العصبية والنفسية التي تشمل اضطرابات القلق والإكتئاب⁶³.
- ✓ دراسات الانتشار الحالية تظهر أن انتشار الداء الزلاقي عند مرضى متلازمة داون وتورنر أعلى بشكل واضح مقارنةً بالناس العاديين⁶⁴⁻⁶⁵.

✓ ارتفاع الخمائر الكبدية هي موجودات شائعة لدى مرضى الداء الزلاقي، وبناءاً على ذلك ينبغي نفي الداء الزلاقي عند المرضى الذين لديهم ارتفاع خمائر الكبد مجهول السبب⁶⁶، وبعد تطبيق الحماية الخالية من الغلوتين غالباً ما تعود الخمائر الكبدية إلى الحدود الطبيعية⁶⁷.

✓ عوز Ig A هو الإضطراب المناعي الأكثر شيوعاً في ألمانيا وكما لدى السكان بشكل عام بنسبة انتشار 1/400-1/800 ، وعند المرضى المصابين بالداء الزلاقي نسبة انتشار عوز Ig A أكثر وتبلغ 2-3%⁶⁸⁻⁶⁹ تظهر دراسة تحليل تلوي ارتفاع نسبة الإصابة بالداء الزلاقي ب 4 أضعاف عند الأشخاص الذين يعانون من متلازمة الكولون الهيج⁷⁰، لذلك فإن اختبارات المسح بحثاً عن الداء الزلاقي عند مرضى الكولون الهيج مفيد حتى عند أخذ التكلفة- الفائدة بعين الاعتبار⁷¹.

✓ أظهرت العديد من الدراسات زيادة خطر الإصابة بالأمراض التكاثرية للمفاوية عند الأشخاص المصابين بالداء الزلاقي⁷²⁻⁷³، ويلاحظ انخفاض احتمالية الإصابة بعد تشخيص الداء الزلاقي وربما يعود السبب إلى تطبيق الحماية الخالية من الغلوتين، ومع ذلك تبقى نسب الإصابة أعلى من الأشخاص العاديين⁷⁴.

الأمراض التي يجب التفكير بنفي الداء الزلاقي في حال الإصابة بها

الأمراض المناعية الذاتية

الداء السكري من النمط 1

التهاب الدرق لهاشيموتو
التهاب الكبد المناعي الذاتي ، التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي
أمراض الغراء/ داء جوغن/ الذأب الحمامي الجهازى
داء أديسون
الأمراض العصبية والنفسية
الشقيقة
الإختلاج
الإكتئاب واضطرابات القلق
الأمراض الجلدية
التهاب الجلد حلاي الشكل
الصداف
الأمراض الوراثية
متلازمة داون/ تثللث الصبغى 21
متلازمة تورنر/ XO ,45
أمراض أخرى
الربو القصبى
ارتفاع خمائر الكبد مجهول السبب
عوز الأضداد من النوع Ig A

نقص الكثافة العظمية/ تخلخل العظام
التهاب الكولون المجهري
التهاب الكولون الهيج (الكولون العصبي)
الأمراض اللمفاوية التكاثرية

الجدول 1-9 : الأمراض التي يجب التفكير بنفي الداء الزلاقي في حال الإصابة بها

ثالثاً: تشخيص الداء الزلاقي

في حالة الشك السريري بالداء الزلاقي ينبغي إجراء تحليل الأضداد النوعية للداء الزلاقي أضداد الغلوتاميناز النسيجية من النوع IgA Anti tissue trans glutaminase Ig A (ATTG-Ig A) أو أضداد الإندوميسيوم من النوع Ig A Anti Endomysium IgA (EMA-IgA) كما يجب بشكل مرافق معايرة العيار الكلي لل Ig A لنفي عوز ال IgA.

تتم معايرة أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية من النوع Ig A بطريقة ال ELISA، وأضداد الإندوميسيوم من النوع Ig A بطريقة التآلق المناعي غير المباشر.

تبلغ حساسية ال (ATTG-IgA) 74-100% ونوعيته 78-100% حسب مواد التحليل التوافرة في الأسواق، في حين تبلغ حساسية ال (EMA-IgA) 83-100% ونوعيته 95-100%⁷⁵.

تملك أضداد الإندوميسسيوم حسب الدراسات الحديثة حساسية ونوعية عالية ،
ويوجد تناسب طردي بين ارتفاع العيار المخبري للأضداد والضمور الزغابي
المعوي⁷⁶.

في دراسات عديدة تم استخدام الـ EMA-IgA كفحص مؤكد في حال إيجابية
اختبار المسح بـ ATTG-IgA⁷⁷.

من الضروري إجراء العيار الكلي للأضداد من النوع A من أجل نفي عوز الـ
IgA، وفي هذه الحالة ممكن أن تكون الـ ATTG-IgA و EMA-IgA سلبية
رغم الإصابة بالداء الزلاقي.

في حال عوز الـ IgA (العيار تحت الحد الأدنى المرجعي للمخبر حسب
العمر) ينبغي معايرة أضداد الترانس غلوتاميناز من النوع IgG (ATTG-
IgG) أو أضداد الغليادين من النوع IgG⁴¹.

غذاء الإنسان البالغ يحتوي بشكل متوسط 10-20 غ من الغلوتين يومياً (في
بعض الدول حوالي 40 غ)، وتبلغ نسبة الغلوتين من وزن الخبز المصنوع من
القمح حوالي 6-7%.

الناس الذين لديهم خطورة عالية للإصابة هم بشكل خاص أقرباء الدرجة الأولى
للمصابين بالداء الزلاقي حيث تبلغ نسبة انتشار المرض لديهم 10-15%،
المصابين بالداء السكري من النمط الأول حيث تبلغ نسبة الانتشار لديهم حوالي
9%، المصابين بتثلث الصبغي 21، و المرضى المصابين بالتهاب الدرق
المناعي الذاتي حيث تبلغ نسبة الانتشار لديهم حوالي 10%⁷⁸⁻⁷⁹.

عند الأطفال والمراهقين المصابين بالداء السكري من النمط الأول يجب تحري الداء الزلاقي عند التشخيص، ثم كل 1-2 عام حتى بلوغ عمر 18 سنة وذلك بمعايرة الأضداد النوعية للداء الزلاقي.

✓ عند الأشخاص ذوي خطر الإصابة المرتفع للإصابة بالداء الزلاقي مع إيجابية مهمة لأضداد الداء الزلاقي ($3 <$ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي) يجب إجراء التنظير الهضمي العلوي مع أخذ الخزعات الهضمية وإجراء الاستقصاءات النسيجية الملائمة لتأكيد التشخيص. في حال الإيجابية الخفيفة لأضداد الداء الزلاقي ($3 >$ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي) والخلو من الأعراض السريرية، يجب إجراء معايرة الأضداد مرة أخرى للمراقبة بعد 3-6 أشهر⁸⁰.

عند أقرباء الدرجة الأولى للمصابين بالداء الزلاقي (الأهل، الأبناء، الإخوة) يجب إجراء تحري للداء الزلاقي حتى في حال الخلو من الأعراض السريرية. إن إجراء تنميط ال HLA DQ2 or HLA DQ 8 لنفي الداء الزلاقي ممكن أن يجرى عند الأشخاص / المرضى التاليين:

- الأشخاص ذوي الخطورة العالية للإصابة بالمرض.
- الأشخاص مع نتائج غير متوافقة لإستقصاءات الداء الزلاقي.
- الأشخاص بتشخيص داء زلاقي غير مؤكد، وتم علاجهم لمدة أكثر من شهرين بالحمية الخالية من الغلوتين (احتمال سلبية أضداد الداء الزلاقي رغم الإصابة بالمرض).

عند الأطفال الذين لديهم أعراض وعلامات سريرية لسوء الامتصاص يمكن الإستغناء عن أخذ الخزعات الهضمية وتأكيد التشخيص دون إثبات نسيجي في حال توفر ما يلي (يجب توفر كافة البنود):

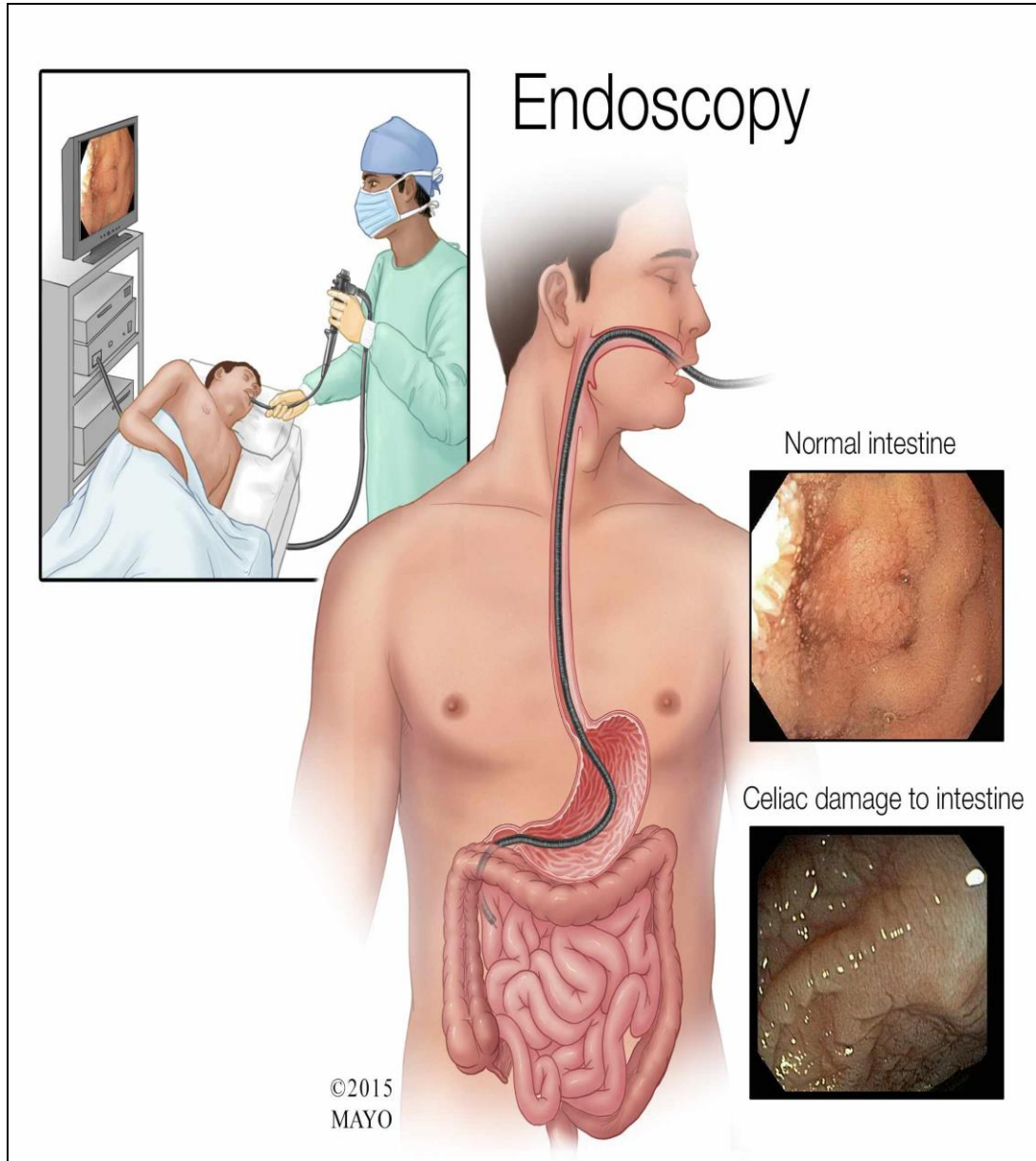
- الإيجابية الشديدة للأضداد النوعية للداء الزلاقي في المصل (< 10 أضعاف الحد الأعلى للطبيعي).
 - إيجابية أضداد EMA-IgA من عينة دم أخرى.
 - كشف ال HLA DQ2 or HLA DQ8
 - غياب الأعراض والعلامات السريرية بتطبيق الحمية الخالية من الغلوتين.
- قرار الإستغناء عن التنظير والخزعات الهضمية يجب أن يتخذ من قبل طبيب أخصائي بالأمراض الهضمية عند الأطفال، بعد التشاور مع المريض ومع الأهل.

✓ تشخيص الداء الزلاقي يكون مؤكداً في حال توفر ما يلي:

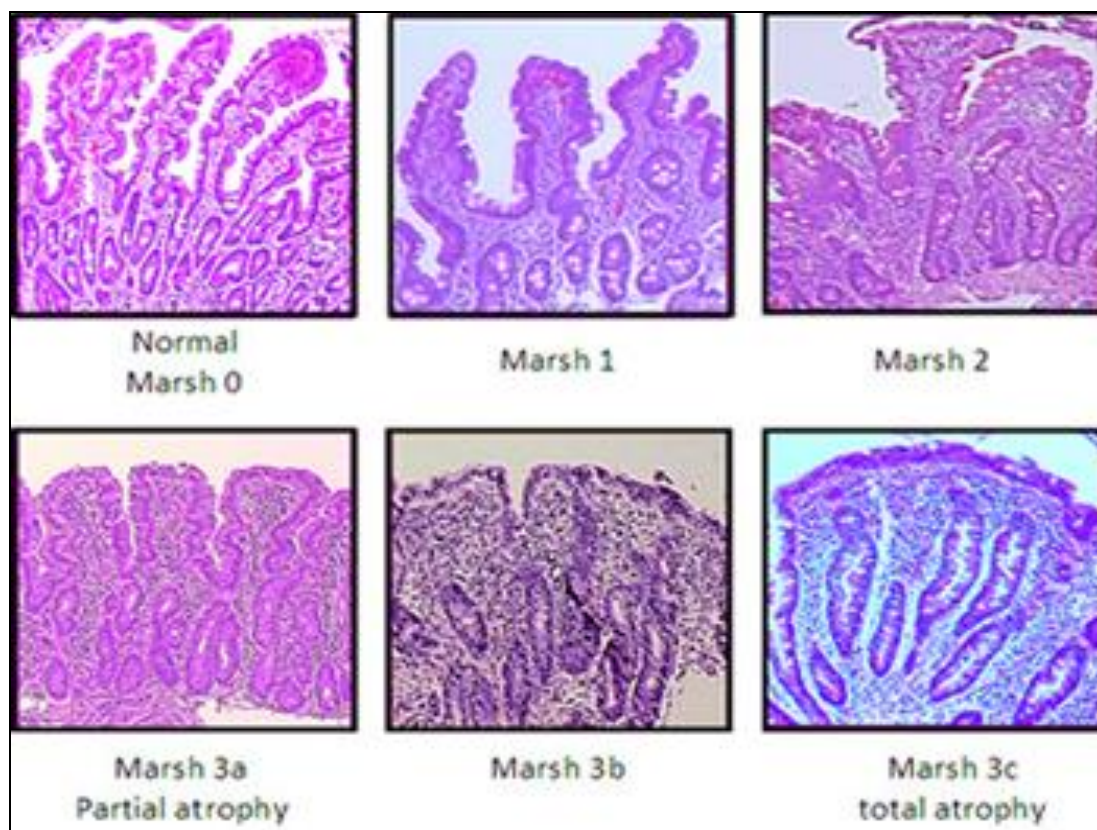
- 1-إيجابية الأضداد النوعية للداء الزلاقي في المصل.
 - 2-علامات نسيجية وصفية للداء الزلاقي في خزعة الامعاء الدقيقة (MARSH 2-3).
 - 3-التحسن السريري و تحسن التحاليل المخبرية بتطبيق الحمية الخالية من الغلوتين.
- للتشخيص النسيجي للداء الزلاقي يجب أخذ 6 خزعات عفجية على الأقل من أماكن متفرقة .

في سياق التشخيص النسيجي يجب تصنيف الزغابات المعوية والخبثات حسب تصنيف مارش- أوبرهوبر المعدل Marsh-Oberhuber والرشاحة الإلتهابية للمفاوية ضمن الظهارة المعوية (IEL) Intraepithelial lymphocytes يجب أن

تقيم مقارنةً ب 100 خلية ظهارية، وفي حال تجاوزت هذه الرشاحة 25 خلية
التهابية لمفاوية / 100 خلية ظهارية معوية فهذا يعني ارتشاحاً مهماً بالخلايا
التهابية للمفاوية.



الشكل 1-10: يوضح شكل ترسمي عن التنظير الهضمي العلوي لمخاطية معوية سليمة
ومصابة بالداء الزلاقي



الشكل 1-11: يوضح التصنيف النسيجي للداء الزلاقي حسب مارش المعدل

Marsh	0	1	2	3a	3b	3c
عدد الخلايا اللمفاوية / 100 خلية	25>	25<	25<	25<	25<	25<
ظهارة معوية	طبيعية	طبيعية	مفرطة التصنع	مفرطة التصنع	مفرطة التصنع	مفرطة التصنع
الخبثات المعوية	طبيعية	طبيعية	(متطاولة)	(متطاولة)	(متطاولة)	(متطاولة)
الزغابات المعوية	طبيعية	طبيعية	طبيعية	ضمور خفيف إلى متوسط الشدة	ضمور تحت تام	ضمور تام

الجدول 1-8 : تصنيف Marsh-Oberhuber المعدل للرشاحة اللمفاوية ضمن الظهارة المعوية في سياق الداء الزلاقي.

✓ في حال النتائج المتباينة بين التحاليل المصلية ونتائج الخزعات، يجب أن يعاد تقييم التشخيص وربما تعاد الإستقصاءات أو توسع لتشمل الـ HLA.

يمكن إجراء اختبار التحمل بالغلوتين في الحالات التالية:

- الشك بالتشخيص البدئي.
- سلبية الأضداد النوعية للداء الزلاقي أو عدم توافق نتائج الإستقصاءات.
- بناءً على رغبة الطفل أو الأهل.

عند الشك بالحساسية للقمح يجب إجراء الإستقصاءات التالية:

- عيار IgE ضد القمح.
- فحص Haut-Prick-Test.

رابعاً: علاج الداء الزلاقي



الشكل 1-12: يوضح الرمز الذي يوضع على المواد الغذائية الخالية من الغلوتين

✓ استطباب الحماية الخالية من الغلوتين:

الأشخاص العرضيون الذين تم تشخيص الداء الزلاقي لديهم بشكل مؤكد من الفئات العمرية (أطفال، مراهقين، بالغين) يجب أن يوضعوا على حماية خالية من الغلوتين بغض النظر عن الأمراض الأخرى المرافقة (على سبيل المثال الداء السكري من النمط الأول، ومتلازمة داون...).

الأشخاص غير العرضيون الذين تم لديهم تشخيص الداء الزلاقي بشكل مؤكد من الفئات العمرية (أطفال، مراهقين) يجب أن يعالجوا بحماية خالية من الغلوتين بغض النظر عن الأمراض المرافقة.

الحماية الخالية من الغلوتين ينبغي بعد تأكيد التشخيص أن تطبق مدى الحياة.

الشوفان والمنتجات المصنعة منه دون تلوث بالحبوب الحاوية على الغلوتين ينبغي عدم استبعادها من حمية الداء الزلاقي، إلا في حال سببت أعراضاً سريرية.

في حال سوء التغذية وعوز المغذيات الصغرى (المعادن والفيتامينات) المتظاهرة سريرياً ينبغي إعطاء كمية كافية من المواد الغذائية و/أو تعويض الفيتامينات والمعادن دوائياً إلى جانب التغذية الجيدة.

يجب إجراء استشارة تغذية عند تشخيص المرض وفي بدء تطبيق الحمية الخالية من الغلوتين، ويمكن فيما بعد أن تعاد الاستشارة إذا تطلب ذلك الأمر.

يمكن أن تطلب استشارة نفسية في حالات خاصة قد تستدعي ذلك.

الأشخاص المصابون بالداء الزلاقي والموضوعون على حمية خالية من الغلوتين يجب أن يفحصوا طبياً بشكل دوري ، مع السؤال عن الحالة التغذوية والالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين إضافةً لحساب ال BMI مع معايرة الأضداد النوعية للداء الزلاقي للمراقبة.

عند الأطفال والمراهقين المصابين بالداء الزلاقي يجب في كل زيارة للطبيب أن يتم قياس الطول وإسقاطه على مخططات النمو وتقييم البلوغ.

في حال استمرار أو عودة ظهور الأعراض والعلامات السريرية للداء الزلاقي ، عودة ارتفاع الأضداد النوعية للمرض أو سوء في التغذية ينبغي إعادة النظر بالتشخيص و/أو إعادة إجراء استشارة تغذية.

لا يوجد حتى الآن أدوية للوقاية البدئية من الداء الزلاقي.

في حال استمرار أو تكرر ظهور الأعراض التالية ينبغي الشك بظهور
اختلاطات الداء الزلاقي (الداء الزلاقي المعند، اللمفوما التائية المرتبطة بالجهاز
الهضمي، التهاب الصائم التقرحي، السرطانة الغدية في الصائم)

○ الإسهال المتكرر والمستمر أكثر من 4 أسابيع.

○ نقص الوزن غير المفسر.

○ التعب والوهن العام والتعرق الليلي غير المفسر.

وعندها يجب إجراء استقصاءات إضافية لوضع التشخيص والعلاج المناسب.

الباب الثاني

القسم العملي

يتألف الباب الثاني من خمسة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية و نتائج البحث.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج.

الفصل الخامس: التوصيات.

الفصل الأول

هدف البحث وطريقة إجرائه

هدف البحث

يهدف بحثنا إلى دراسة انتشار الداء الزلاقي بين الأطفال السوريين المراجعين بشكاية قصر قامة و معرفة فيما إذا كان هنالك مبرر إحصائي للبحث عن وجود الداء الزلاقي عند جميع الاطفال المصابين بقصر القامة مجهول السبب.

طريقة واسلوب البحث

نمط الدراسة : دراسة مقطعية عرضية Pilot Study-Cross Sectional.

مكان الدراسة : مشفى الأسد الجامعي في دمشق.

زمان الدراسة : كانون الثاني 2015 - تموز 2018.

معايير الاشتمال :

❖ الأطفال السوريون الذين يعانون من تأخر نمو بعد اسقاط قياساتهم على

مخططات النمو المناسبة للعمر و الجنس .

❖ العمر بين 2-18 سنة.

معايير الاستبعاد :

❖ وجود تشخيص سابق لأحد أسواء الامتصاص بما فيها الداء الزلاقي .

❖ عدم اكتمال البيانات.

❖ رفض المريض أو الأهل المشاركة في الدراسة.

طريقة العمل والمفاهيم والاعتبارات

تم اختيار مجموعة الدراسة من مرضى تأخر النمو المقبولين في شعبة أمراض الغدد الصم والمراجعين للعيادة الغدية في مشفى الأسد الجامعي.

تم قياس طول الطفل وهو منتصب القامة و هي الطريقة المتبعة في القياس في حال كان عمر الطفل أكثر من سنتين¹.

تم الاعتماد على مخططات النمو المعتمدة من قبل مركز السيطرة على الأمراض في الولايات المتحدة الأمريكية (CDC) و التي تم تعديلها آخر مرة في العام 2000⁸¹.

✓ اعتبر أن لدى المريض اضطراب في النمو عندما يتحقق لديه واحد أو أكثر

من المعايير التالية¹:

I. طول الطفل أقل من المعدل الطبيعي المتوقع (أقل من الخط المئوي الثالث) نسبةً للعمر.

II. سرعة النمو الطولي تحت الحد الطبيعي (يقدر ذلك من خلال القياسات المتكررة للطول).

III. طول الطفل تحت المعدل المتوقع اعتماداً على طول الوالدين (أقل من انحرافين معياريين عن خط النمو الموافق لمتوسط الطول الوالدي).

بعد الأخذ بعين الاعتبار معايير الاستبعاد سابقة الذكر تم تسجيل المعلومات التالية: الاسم، الجنس، العمر، مكان السكن، رقم الهاتف.

تم أخذ قصة سريرية مفصلة من المريض مع التركيز على وجود الأعراض الهضمية، إضافة لإجراء الفحص السريري لجميع المرضى.

جرى قياس الطول والوزن وحساب مؤشر كتلة الجسم Body Mass Index [BMI]، قياس طول الأب والأم و حساب متوسط الطول الوالدي Mid parental Height (MPH) و الذي يحسب من المعادلة التالية ⁸² :

$$\text{للذكر: MPH} = \frac{\text{طول الأب} + \text{طول الأم} + 13}{2}$$

$$\text{للأنثى: MPH} = \frac{\text{طول الأب} + \text{طول الأم} - 13}{2}$$

تم اسقاط قياسات الطفل على مخططات النمو المناسبة للعمر والجنس، وتم ادخال الأطفال الذين يحققون أحد المعايير المذكورة آنفاً لتأخر النمو في الدراسة.

جرى للمريض التحاليل التالية:

TSH-Cr-K-Na-Alp-Alb-P-Ca-ESR-CBC.

أُجريت التحاليل السابقة في مخبر مستشفى الأسد الجامعي بطريقة:

standard colorimetric methods using the Roche Hitachi 912 autoanalyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

وتمت معايرة الهرمون الحاث للدرق TSH بطريقة:

automated electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys

2010 analyzers, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim.

كما تمت معايرة أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية Anti Tissue Trans

glutaminase النمط IGA (ATTG-IGA) بطريقة ال Elisa ⁸³.

وهو التحليل المنصوح به حالياً كتحليل ماسح لوجود الداء الزلاقي.

تم إجراء العيار الكلي للأضداد من النمط Ig A في المصل و هذا مهم لاستبعاد وجود عوز IGA والذي لديه نسبة حدوث أعلى عند مرضى الداء الزلاقي⁸⁴.

اعتمد في تشخيص الداء الزلاقي في نهاية المطاف على إجراء تنظير هضمي علوي عند المرضى في حال إيجابية الأضداد ، وتم إجراء الخزعات العفجية (6 على الأقل حسب المرشدات العلاجية) وتمت قراءة نتيجة الخزعات المأخوذة في قسم التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي في دمشق وتصنيفها حسب Marsh-Oberhuber المعدل.

وفيما يلي استبيان الدراسة الذي استخدم في جمع المعلومات:

الاستبيان

الاسم : الجنس : العمر :
 مكان السكن : رقم الهاتف :
 الطول : سم الوزن : كغ BMI :
 طول الأب : سم طول الأم : سم
 متوسط الطول الوالدي (MPH) : سم عدد الانحرافات المعيارية عن MPH : SD
 خط النمو الحالي للطفل : الخط المثوي :
 مخبرياً :

ESR	Alp	P	Alb	Ca	Hb
ATTG-IGA	Total IGA	TSH	K	Na	Cr

نتيجة التشريح المرضي للخزعات المأخوذة بالتنظير الهضمي العلوي (في حال تم إجراؤها) :

.....

طرق التحليل الإحصائي

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم وبشكل دوري إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 19) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية حيث تم حساب المتوسط الحسابي أو التكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها، كما تم اعتماد الاختبار الإحصائي χ^2 test Chi-square (لدراسة المتغيرات الفئوية) و Student's test (لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات وإظهار الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات، حيث اعتمدت قيمة $P < 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي هام.

الفصل الثاني

الدراسة الإحصائية ونتائج البحث

في نهاية البحث اكتملت لدينا بيانات 54 طفلاً بعد أن تم استبعاد 10 أطفال إما بسبب تشخيص سابق لسوء الإمتصاص وإما لعدم اكتمال البيانات ، وتم تفريغ المعلومات على ملف بيانات اكسل وقمنا بدراستها باستخدام قوانين ومفاهيم الإحصاء باستخدام الحاسوب عبر البرنامج الإحصائي IBM SPSS Statistics 19 ووصلنا للنتائج التالية:

أولاً : توصيف عينة الدراسة :

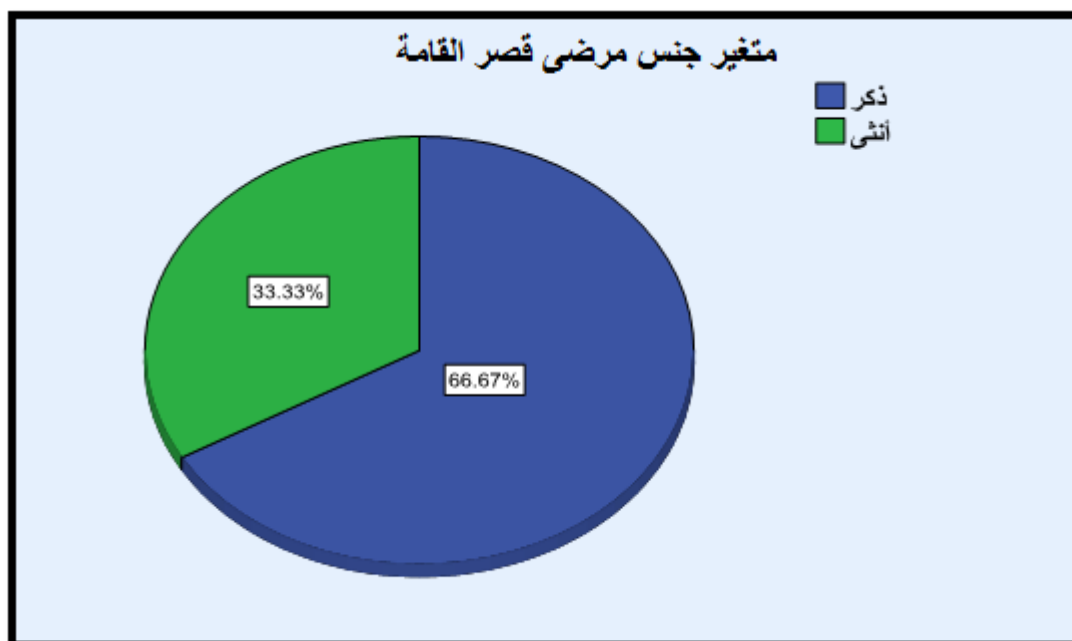
1- من حيث الجنس :

جدول النسب المئوية لمرضى قصر القامة تبعاً لجنس المريض

البيان	Frequency	Percent %
ذكور	36	66.7
إناث	18	33.3
Total	54	100.0

الجدول رقم (1-2)

رسم الدائرة البيانية للنسب المئوية لمرضى قصر القامة تبعاً لجنس المريض



الشكل رقم (1-2)

❖ نجد أن غالبية أفراد عينة الدراسة من مرضى تأخر النمو (قصر القامة) هم من المرضى الذكور بنسبة (66.67 %) في حين كانت نسبة المرضى الإناث (33.33 %) .

2- من حيث العمر :

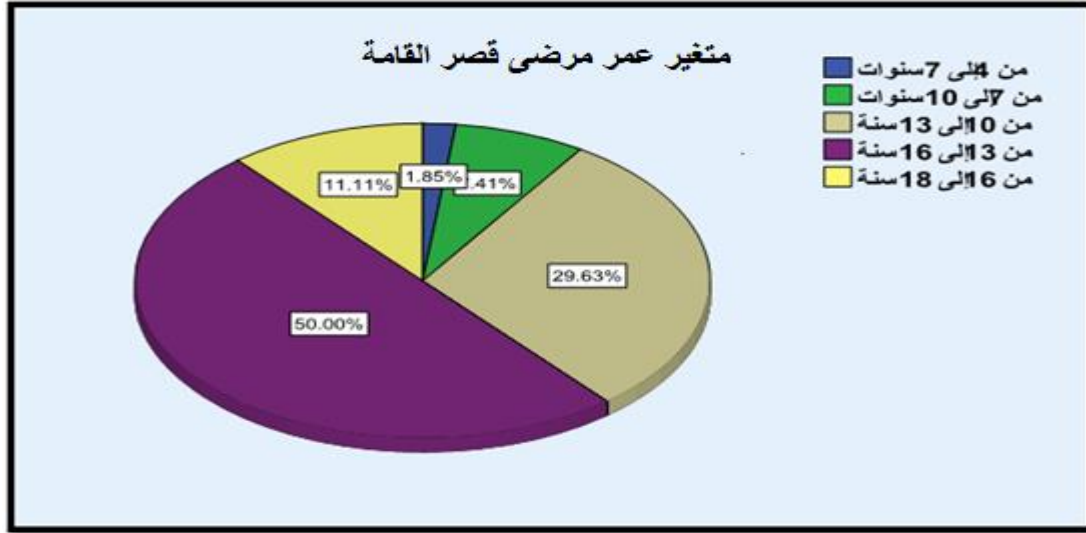
جدول النسب المئوية لمرضى قصر القامة تبعاً لعمر المريض

البيان	Frequency	Percent %
من 4 إلى 7 سنوات	1	1.9
من 7 إلى 10 سنوات	4	7.4
من 10 إلى 13 سنة	16	29.6
من 13 إلى 16 سنة	27	50.0

من 16 إلى 18 سنة	6	11.1
Total	54	100.0

الجدول رقم (2-2)

رسم الدائرة البيانية للنسب المئوية لمرضى قصر القامة تبعاً لعمر المريض



الشكل رقم (2-2)

نجد أن غالبية أفراد عينة الدراسة من مرضى تأخر النمو (قصر القامة) هم من الفئة العمرية بين (13 إلى 16) سنة بنسبة (50%) ، وتليها نسبة المرضى من الفئة العمرية بين (10 إلى 13) سنة (29.6%) ، ثم الفئة العمرية بين (16 إلى 18) سنة بنسبة (11.1%) وأخيراً الفئة العمرية بين (4 إلى 7) سنة بنسبة (1.9%) .

ثانياً : دراسة عينة مرضى قصر القامة اعتماداً على الخط المنوي لمؤشر كتلة الجسم (BMI):

جدول النسب المئوية لمرضى قصر القامة تبعاً للخط المنوي لمؤشر كتلة الجسم

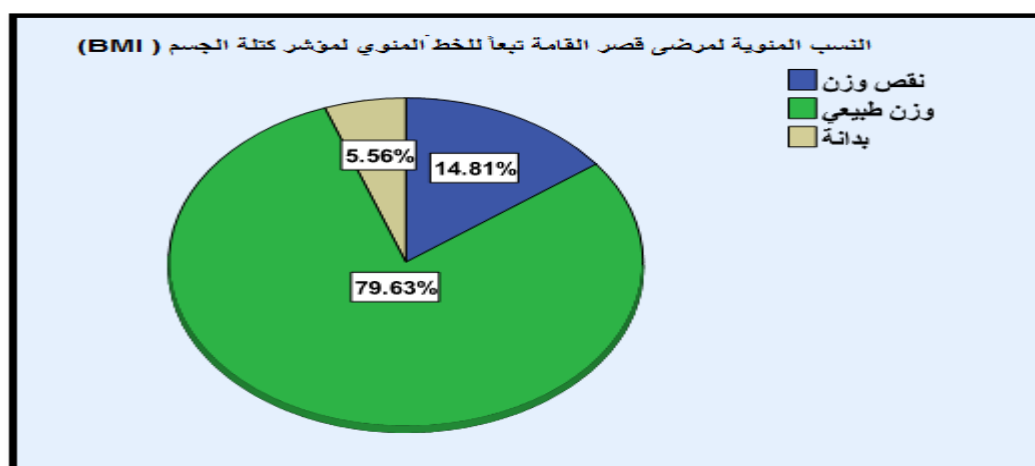
(BMI)

البيان	Frequency	Percent %
نقص وزن	8	14.8
وزن طبيعي	43	79.6
بدانة	3	5.6
Total	54	100.0

الجدول رقم (3-2)

رسم الدائرة البيانية للنسب المئوية لمرضى قصر القامة تبعاً للخط المنوي لمؤشر كتلة

الجسم (BMI)



الشكل رقم (3-2)

نجد أن غالبية أفراد عينة الدراسة من مرضى تأخر النمو (قصر القامة) كان وزنهم طبيعي تبعاً للخط المنوي لكتلة الجسم حيث بلغت نسبتهم (79.63 %) ،

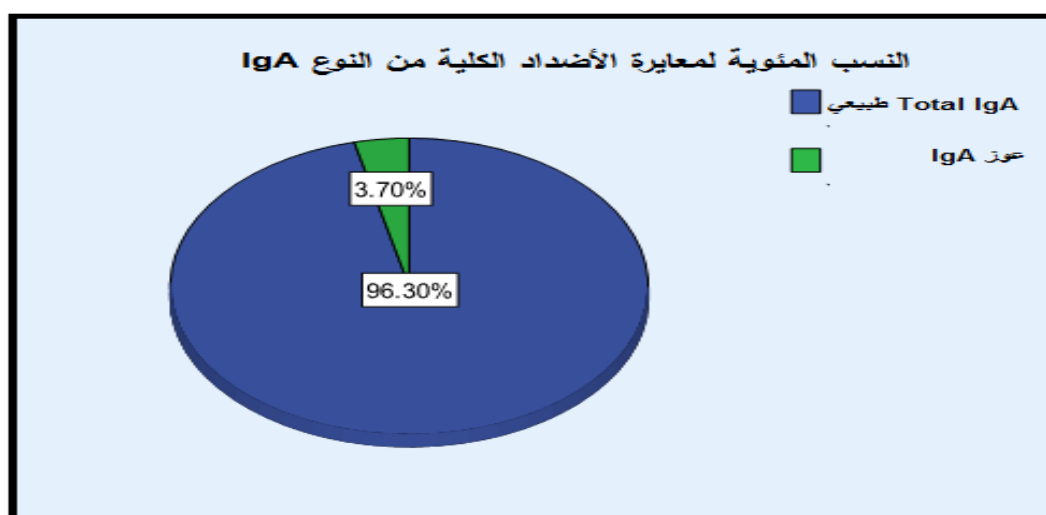
في حين كانت نسبة المرضى الذين يعانون من نقص الوزن (14.81 %) ،بينما بلغت نسبة من يعانون من البدانة (5.56 %) .

ثالثاً : معايرة الأضداد الكلية من النوع IgA :

جدول النسب المئوية لمعايرة الأضداد الكلية من النوع IgA:

البيان	Frequency	Percent %
IgA طبيعي	52	96.3
IgA عوز	2	3.7
Total	54	100.0

الجدول رقم (2-4)



الشكل رقم (2-4)

أظهرت معايرة الأضداد الكلية من النوع IgA أن معظم أفراد عينة الدراسة من مرضى تأخر النمو (قصر القامة) ليس لديهم عوز في الـ IgA حيث بلغت

نسبتهم (96.3%) ، في حين كانت نسبة المرضى الذين لديهم عوز في ال
IgA (3.7%) وعددهم مريضان فقط وظهر عدم إصابتهما بالداء الزلاقي
 (ATTG IgG سلبي).

رابعاً : معايرة أضداد الداء الزلاقي:

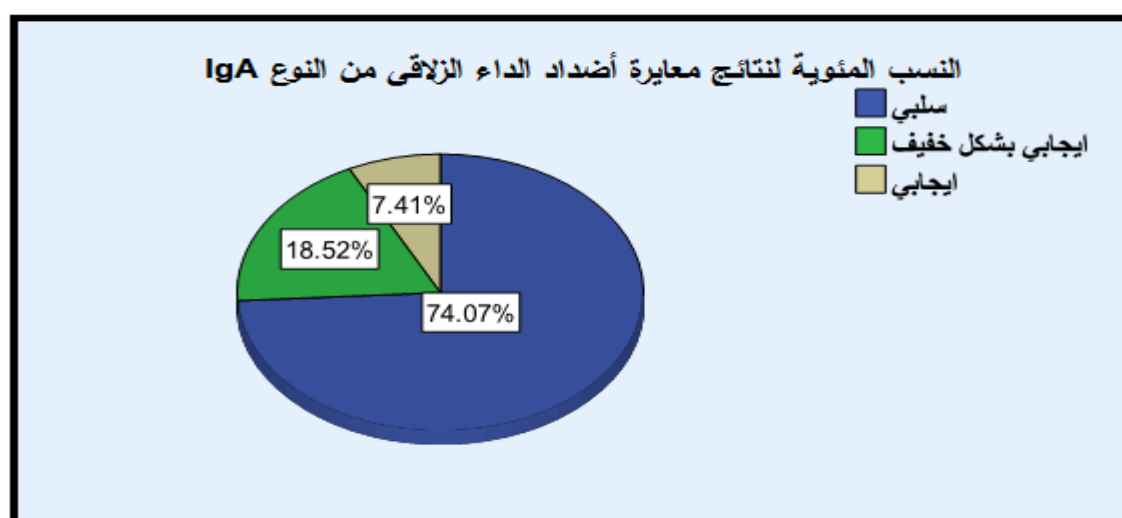
جدول النسب المئوية لنتائج معايرة أضداد الداء الزلاقي (Anti tissue
 (transglutaminase IgA (ATTG IgA(U/ml))

سلبي: >6، ايجابي بشكل خفيف: 6-10، ايجابي : <10.

البيان	Frequency	Percent %
سلبي	40	74.1
ايجابي بشكل خفيف	10	18.5
ايجابي	4	7.4
Total	54	100.0

الجدول رقم (2-5)

رسم الدائرة البيانية لمعايرة أضداد الداء الزلاقي



الشكل رقم (5-2)

يظهر جدول معايرة أصداد الداء الزلاقي أن معظم أفراد عينة الدراسة من مرضى تأخر النمو (قصر القامة) كانت نتيجة معايرة أصداد الداء الزلاقي لديهم سلبية حيث بلغت نسبتهم (74.07 %) ، في حين كانت نسبة المرضى الذين كانت نتيجة معايرة أصداد الداء الزلاقي لديهم ايجابية بشكل خفيف (18.52 %) ، بينما كانت نسبة المرضى الذين كانت نتيجة معايرة أصداد الداء الزلاقي لديهم ايجابية (7.4 %) وعددهم أربعة مرضى فقط.

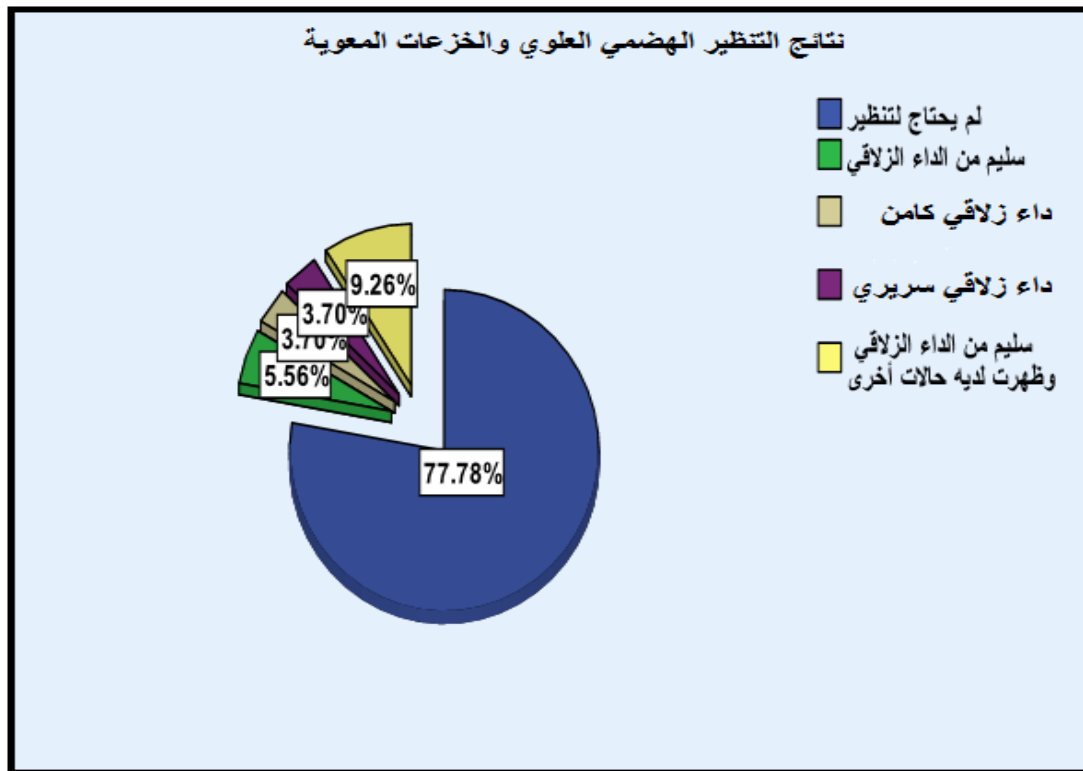
خامساً : نتائج تحليل الخزعة المعوية وتحديد نسب انتشار الداء الزلاقي :

جدول النسب المئوية لانتشار الداء الزلاقي

البيان	Frequency	Percent %	نسبة انتشار الداء الزلاقي
داء زلاقي كامن (Marsh 1)	2	3.7	7.4 %
داء زلاقي (Marsh 3b)	2	3.7	
نفي الداء الزلاقي	50	72.6	
Total	54	100.0	

الجدول رقم (6-2)

رسم الدائرة البيانية لنتائج التنظير الهضمي العلوي والخزعات العفجية



الشكل رقم (2-6)

يظهر الجدول نتائج التنظير الهضمي العلوي والخزعات المعوية أن نسبة انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى تأخر النمو (قصر القامة) في دراستنا بلغت 3.7 % كداء زلاقي ، و 3.7% كداء زلاقي كامن.

سادساً : اختبار الفروق في المعالم الحيوية للمرضى حسب الإصابة بالداء

الزلاقي:

جدول اختبار (independent T-tes) لدراسة دلالة الفروق في متوسط المعالم

الحوية للمرضى حسب الإصابة بالداء الزلاقي

البيان	حسب الإصابة بالداء الزلاقي	N	Mean	Std. Deviation	T	P
مؤشر كتلة الجسم لمرضى تأخر النمو (BMI (Kg/m ²)	غير مصاب بالداء الزلاقي	50	16.456	2.9981	0.81	0.422
	مصاحب بالداء الزلاقي	4	17.700	2.1817		
خضاب الدم (mg/dl)	غير مصاب بالداء الزلاقي	50	12.6600	1.33202	-2.45	0.018
	مصاحب بالداء الزلاقي	4	14.3250	0.81394		
الهرمون المحرض الدرقي (TSH)	غير مصاب بالداء الزلاقي	50	2.6704	1.66780	0.207	0.837
	مصاحب بالداء الزلاقي	4	2.4925	1.45335		

الجدول رقم (2-7)

- ❖ يظهر الجدول السابق عدم وجود فرق دال إحصائياً في متوسط مؤشر كتلة الجسم لمرضى قصر القامة بين المرضى المصابين بالداء الزلاقي وبين المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي حيث (P-value > 0.05) .
- ❖ كما تبين أيضاً عدم وجود فرق دال إحصائياً في متوسط مؤشر الهرمون المحرض الدرقي لمرضى قصر القامة بين المرضى المصابين بالداء الزلاقي وبين المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي حيث (P-value > 0.05) مما يدل على وجود علاقة بين أمراض الغدة الدرقية و الداء الزلاقي .
- ❖ في حين تبين وجود فرق دال إحصائياً في متوسط مؤشر خضاب الدم لمرضى تأخر النمو بين المرضى المصابين بالداء الزلاقي وبين المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي حيث (P-value < 0.05) وذلك لمصلحة المرضى المصابين بالداء الزلاقي .

سابعاً: دراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة :

1-دراسة العلاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي وجنس المرضى:

جدول اختبار (Chi-Square) للعلاقة بين جنس المرضى والإصابة بالداء الزلاقي

Crosstabulation حسب الإصابة بالداء الزلاقي * متغير جنس مرضى تأخر النمو						
البيان		متغير جنس مرضى تأخر النمو		Total	Pearson Chi-Square	P
		ذكر	أنثى			
غير مصاب بالداء الزلاقي	Count	33	17	50	0.135	0.713
	% of Total	61.1%	31.5%	92.6%		
مصاحب بالداء الزلاقي	Count	3	1	4		
	% of Total	5.6%	1.9%	7.4%		
Total	Count	36	18	54		
	% of Total	66.7%	33.3%	100.0%		

الجدول رقم (2-8)

❖ يظهر الجدول السابق عدم وجود علاقة دالة إحصائية بين جنس

مرضى قصر القامة والإصابة بالداء الزلاقي حيث ($P = 0.05$)

(value>).

2-دراسة العلاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي وعمر المرضى:

جدول اختبار (Chi-Square) للعلاقة بين عمر المرضى والإصابة بالداء الزلاقي

Crosstabulation حسب الإصابة بالداء الزلاقي * متغير عمر مرضى تأخر النمو									
البيان		متغير عمر مرضى تأخر النمو					Total	Pearson Chi-Square	P
		من 4 إلى 7 سنوات	من 7 إلى 10 سنوات	من 10 إلى 13 سنة	من 13 إلى 16 سنة	من 16 إلى 18 سنة			
غير مصاب بالداء الزلاقي	Count	1	4	16	24	5	50	2.97	0.56
	% of Total	1.9%	7.4%	29.6%	44.4%	9.3%	92.6%		
مصاب بالداء الزلاقي	Count	0	0	0	3	1	4		
	% of Total	.0%	.0%	.0%	5.6%	1.9%	7.4%		
Total	Count	1	4	16	27	6	54		
	% of Total	1.9%	7.4%	29.6%	50.0%	11.1%	100.0%		

الجدول رقم (9-2)

❖ يظهر الجدول السابق عدم وجود علاقة دالة إحصائياً بين عمر مرضى تأخر النمو والإصابة بالداء الزلاقي حيث ($P = 0.05$) $(value >)$.

3-دراسة العلاقة بين الإصابة بالداء الزلاقي وتأخر النمو اعتماداً على الخط المئوي لكتلة الجسم :

جدول اختبار (Chi-Square) للعلاقة بين الخط المئوي لكتلة الجسم والإصابة بالداء الزلاقي

تأخر النمو (قصر القامة) اعتماداً على الخط المئوي لكتلة الجسم (BMI (Kg/m ²))							
Crosstabulation		تأخر النمو اعتماداً على الخط المئوي لكتلة الجسم (BMI (Kg/m ²))			Total	Pearson Chi-Square	P
		نقص وزن	وزن طبيعي	بدانة			
غير مصاب بالداء الزلاقي	Count	8	39	3	50	1.105	0.575
	% of Total	14.8%	72.2%	5.6%	92.6%		
مصاب بالداء الزلاقي	Count	0	4	0	4		
	% of Total	.0%	7.4%	.0%	7.4%		
Total	Count	8	43	3	54		
	% of Total	14.8%	79.6%	5.6%	100.0%		

الجدول رقم (10-2)

❖ يظهر الجدول السابق عدم وجود علاقة دالة إحصائياً بين الخط المئوي لكتلة الجسم والإصابة بالداء الزلاقي حيث ($P = 0.05$) $(value >)$.

نتائج البحث

أظهر التحليل الإحصائي لبيانات مرضى تأخر النمو النتائج التالية :

❖ غالبية أفراد عينة الدراسة من المرضى المراجعين بقصة قصر قامة هم من الذكور بنسبة (66.67 %) في حين كانت نسبة المرضى الإناث (33.33 %) .

❖ غالبية أفراد عينة الدراسة من مرضى تأخر النمو (قصر القامة) هم من الفئة العمرية بين (13 إلى 16) سنة بنسبة (50 %) ، وتليها نسبة المرضى من الفئة العمرية بين (10 إلى 13) سنة (29.63 %) ، ثم الفئة العمرية بين (16 إلى 18) سنة بنسبة (11.1 %) وأخيراً الفئة العمرية بين (4 إلى 7) سنة بنسبة (1.9 %) .

❖ غالبية أفراد عينة الدراسة من مرضى تأخر النمو (قصر القامة) كان وزنهم طبيعي تبعاً للخط المثوي لكتلة الجسم حيث بلغت نسبتهم (79.63 %) ، في حين كانت نسبة المرضى الذين يعانون من نقص الوزن (14.81 %) ، بينما بلغت نسبة من يعانون من البدانة (5.56 %) .

❖ أظهر عيار الأضداد الكلية من النمط IgA أن معظم أفراد عينة الدراسة من مرضى تأخر النمو (قصر القامة) ليس لديهم عوز في العيار الكلي للأضداد حيث بلغت نسبتهم (96.3 %) ، في حين كانت نسبة المرضى الذين لديهم عوز في ال Total IgA (3.7 %) وعددهم مريضان فقط من المرضى الذين لم يثبت لديهم الإصابة بالداء الزلاقي.

❖ معظم أفراد عينة الدراسة من مرضى تأخر النمو (قصر القامة) كانت نتيجة معايرة أضداد الداء الزلاقي لديهم سلبية حيث بلغت نسبتهم (74.07 %) ، في حين كانت نسبة المرضى الذين كانت نتيجة معايرة أضداد الداء الزلاقي لديهم ايجابية بشكل خفيف (18.52 %) ولم يجر لهم تنظير، بينما كانت نسبة المرضى الذين كانت نتيجة معايرة أضداد الداء الزلاقي لديهم ايجابية (

7.4%) وعدددهم أربعة مرضى فقط ،وأجري لهم التنظير الهضمي العلوي وأخذت الخزعات وأرسلت للتشريح المرضي.

❖ أظهرت نتائج التشريح المرضي للخزعات الهضمية والتي أجريت في مشفى الأسد الجامعي وصنفت الإصابة النسيجية حسب مارش المعدل أن نسبة انتشار الداء الزلاقي بلغت 3.7%، والداء الزلاقي الكامن 3.7%.

❖ تبين عدم وجود فرق دال إحصائياً في متوسط مؤشر كتلة الجسم لمرضى تأخر النمو بين المرضى المصابين بالداء الزلاقي وبين المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي حيث ($P\text{-value} > 0.05$).

❖ تبين أيضاً عدم وجود فرق دال إحصائياً في متوسط الهرمون المحرض الدرقي لمرضى تأخر النمو بين المرضى المصابين بالداء الزلاقي وبين المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي حيث ($P\text{-value} > 0.05$) مما يدل على وجود علاقة بين اضطرابات وظائف الغدة الدرقية و الداء الزلاقي .

❖ في حين تبين وجود فرق دال إحصائياً في متوسط خضاب الدم لمرضى تأخر النمو بين المرضى المصابين بالداء الزلاقي وبين المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي حيث ($P\text{-value} < 0.05$) وذلك لمصلحة المرضى المصابين بالداء الزلاقي .

❖ تبين عدم وجود علاقة دالة إحصائياً بين عمر مرضى تأخر النمو والإصابة بالداء الزلاقي حيث ($P\text{-value} > 0.05$).

❖ تبين عدم وجود علاقة دالة إحصائياً بين الخط المئوي لمؤشر كتلة الجسم (BMI) والإصابة بالداء الزلاقي حيث ($P\text{-value} > 0.05$).

الفصل الثالث

المقارنة مع الدراسات العالمية

قمنا بمقارنة نتائج دراستنا مع دراسات عالمية مشابهة وهي:

❖ دراسة ELrefai HA et al.⁸⁵ وهي دراسة مصرية بعنوان ((Prevalance

of celiac disease in some Egyptian patients with short

stature)) نشرت عام 2009 في مجلة (Alexanderia Bullentin

.(Med.

❖ دراسة Hashemi et al.⁸⁶ وهي دراسة إيرانية بعنوان ((Prevalance of

celiac disease in Iranian children with idiopathic short

stature)) نشرت عام 2008 في مجلة (World Journal of

Gastroenterology

❖ دراسة Queiroz et al.⁸⁷ وهي دراسة برازيلية بعنوان ((Prevalance of

celiac disease in Brazilian children of short stature

نشرت عام 2004 في مجلة (Brazilian Journal of Medical and

.(Biological Research

❖ دراسة Bhadada et al.⁸⁸ وهي دراسة هندية بعنوان ((Does every

short stature child need screening for

celiac disease?)) نشرت عام 2007 في مجلة (Journal of

.(Gastroenterology and Hepatology

- ❖ دراسة. Mehoob et al.⁸⁹ وهي دراسة باكستانية بعنوان ((Etiology of Short Stature in Children)) نشرت عام 2008 في مجلة (Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan).
- ❖ دراسة. Almontaser et al.⁹⁰ وهي دراسة مصرية بعنوان ((Etiological factors of short stature in children and adolescents : experience at a tertiary care hospital in Egypt)) نشرت عام 2017 في مجلة (Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism).

1. مقارنة ديموغرافية العينة عند الأطفال المصابين بقصر قامة:

الجدول (2-11) مقارنة ديموغرافية العينة							
Almontaser	Mehoob	Bhadada	Queiroz	Hashemi	El refai	دراستنا	
مصر	باكستان	الهند	البرازيل	إيران	مصر	سورية	الدولة
2017	2008	2007	2004	2008	2009	2018	سنة النشر
637	214	176	106	104	30	54	عدد المرضى
9.45	6.1	12.5	9.6	-	-	12.6	متوسط العمر
%55	%65.4	%55	%68	%47	%67	%66.67	الذكور

من الجدول (2-11) نلاحظ ما يلي:

- ❖ عدد المرضى في دراستنا أكثر من عدد المرضى في دراسة El refai، بينما باقي الدراسات كان عدد المرضى فيها أكبر.
- ❖ متوسط أعمار المرضى في دراستنا قريب إلى متوسط الأعمار في الدراسة الهندية، ومتفاوت في بقية الدراسات.
- ❖ في جميع الدراسات على غرار دراستنا كانت نسبة الذكور أعلى من نسبة الإناث، باستثناء الدراسة الإيرانية حيث كانت نسبة الإناث أعلى.

2. مقارنة نسبة انتشار الداء الزلاقي عند الأطفال المصابين بقصر قامة:

الجدول (2-12) مقارنة نسبة انتشار الداء الزلاقي عند الأطفال المصابين بقصر قامة							
Almontaser	Mehoob	Bhadada	Queiroz	Hashemi	El refai	دراستنا	
مصر	باكستان	الهند	البرازيل	إيران	مصر	سورية	الدولة
%6.6	%6.5	%15.3	4.7% داء زلاقي سريري، 0.9% داء زلاقي كامن	%19	%6.7	3.7% داء زلاقي سريري، 3.7% داء زلاقي كامن	نسبة انتشار الداء الزلاقي

من الجدول (2-11) نلاحظ ما يلي:

- ❖ أظهرت الدراسة التي المصرية EL refai HA et al نسبة انتشار للداء الزلاقي تبلغ 6,7 % عند مرضى قصر القامة .
- ❖ أظهرت الدراسة الإيرانية Hashemi et al نسبة انتشار مهمة للداء الزلاقي عند الأطفال المصابين بقصر القامة مجهول السبب بلغت 19%.
- ❖ أظهرت الدراسة البرازيلية المجرة من قبل M.S. Queiroz et al وجود نسبة انتشار مهمة عند الأطفال المصابين بقصر القامة مجهول السبب (4,7% داء زلاقي سريري وصفي، و 0,9% داء زلاقي كامن).
- ❖ أظهرت الدراسة الهندية المجرة من قبل Sanjay Bhadada et al وجود نسبة انتشار هامة للداء الزلاقي المصابين بقصر القامة وبلغت النسبة 15,3%.
- ❖ بلغت نسبة انتشار الداء الزلاقي 6,5 % في الدراسة المجرة في باكستان من قبل S Mehoob et al لتحديد أسباب قصر القامة عند أطفال باكستان.

- ❖ أظهرت الدراسة المصرية التي أجريت عام 2017 من قبل Almontaser et al. لتحديد أسباب قصر القامة ، نسبة 6,6% للداء الزلاقي كسبب لقصر القامة وهي من أحدث وأكبر الدراسات التي أجريت في هذا الخصوص .
- ❖ مما سبق نلاحظ تفاوت بنسبة انتشار الداء الزلاقي بين الأطفال المصابين بقصر قامة بين مختلف الدراسات، إلا أن النسبة مرتفعة و هنالك مبرر للبحث عن الداء الزلاقي عند جميع الأطفال المصابين بقصر القامة مجهول السبب.

الفصل الرابع

مناقشة النتائج ومحددات البحث

- ❖ أجمعت الدراسات العالمية المجراة لتحديد نسبة انتشار الداء الزلاقي عند الأطفال المصابين بقصر القامة على وجود نسبة مهمة وانتشار أعلى للمرض بين الأطفال المصابين بقصر القامة مجهول السبب حتى بغياب وجود الأعراض الهضمية للداء الزلاقي.
- ❖ تراوحت أعمار المرضى في دراستنا ما بين 6.5-18 عاماً، وكان متوسط العمر 12.6 عاماً قريباً من متوسط العمر في الدراسة الهندية ، وكان متفاوتاً في الدراسات الأخرى.
- ❖ غالبية المرضى في دراستنا كانوا من الذكور وهذا مماثل لنتائج أغلب دراسات المقارنة باستثناء الدراسة الإيرانية حيث كانت نسبة الإناث أعلى من الذكور.
- ❖ من محددات البحث صغر حجم العينة رغم أن الفترة الزمنية لجمع العينات كانت من عام 2015 حتى منتصف عام 2018.
- ❖ من المحددات عدم وجود دراسات لنسبة انتشار الداء الزلاقي عند عموم السكان في الجمهورية العربية السورية ليتم مقارنة هذه النسبة مع النسبة في دراستنا.
- ❖ من المحددات عدم وجود توثيق للمراجعات الطبية لمرضى الداء الزلاقي ليتم التأكد من التزامهم بالحمية الخالية من الغلوتين ومراقبة نموهم، ويمكن أن يعزى ذلك لظروف الحرب التي كانت سائدة خلال فترة إجراء الدراسة .

الفصل الخامس

التوصيات

- ❖ أظهرت دراستنا وجود نسبة مهمة لانتشار الداء الزلاقي عند الأطفال المصابين بقصر قامة، لذا نوصي بتحري الداء الزلاقي عند جميع الأطفال المصابين بقصر القامة مجهول السبب عن طريق تحري الأضداد النوعية للداء الزلاقي والعيار الكلي للأضداد من النوع IgA، وفي حال إيجابيتها إجراء التنظير الهضمي العلوي لأخذ الخزعات وإجراء التشخيص النسيجي حتى في حال الخلو من الأعراض الهضمية للداء الزلاقي.
- ❖ أجراء دراسات أكبر ، ومتابعة المرضى المشخصين بالداء الزلاقي ومدى التزامهم بالحمية الخالية من الغلوتين ومراقبة نموهم ، مع التأكيد أن الحمية يجب الإلتزام بها مدى الحياة.
- ❖ مراقبة أضداد الداء الزلاقي وإعادة التنظير الهضمي للمتابعة عند المرضى بالداء الزلاقي الكامن، وفي حال تطوره إلى داء زلاقي سريري يجب البدء بالحمية الخالية من الغلوتين.
- ❖ إجراء دراسات لتحديد نسبة انتشار الداء الزلاقي عند عموم السكان في القطر العربي السوري، وإجراء تحليل الأضداد النوعية للداء الزلاقي عند أقرباء الدرجة الأولى للمصابين.

الخلاصة

هدف البحث:

هدف بحثنا إلى دراسة انتشار الداء الزلاقي بين الأطفال السوريين المراجعين بشكاية قصر قامة و معرفة فيما إذا كان هنالك مبرر إحصائي للبحث عن وجود الداء الزلاقي عند جميع الاطفال المصابين بقصر القامة مجهول السبب.

الطرائق:

أُجريت الدراسة في مشفى الأسد الجامعي بدمشق و شملت 54 طفلاً تم تشخيص قصر القامة لديهم بعد إجراء قياس دقيق للطول وحساب متوسط الطول الوالدي وإسقاط القياسات على مخططات النمو المناسبة للجنس والعمر. تراوحت أعمار الأطفال في عينة الدراسة بين 6.5 و 18 سنة، وكانت نسبة الذكور في العينة المدروسة 66.7% والإناث 33.3%. تمت معايرة أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية Anti Tissue Transglutaminase من النمط IgA (ATTG-IgA)، وهو التحليل المنصوح به حالياً كتحليل ماسح لوجود الداء الزلاقي. تم إجراء العيار الكلي للأضداد من النمط IgA في المصل و هذا مهم لاستبعاد وجود عوز IgA والذي لديه نسبة حدوث أعلى عند مرضى الداء الزلاقي.

اعتمد في تشخيص الداء الزلاقي في نهاية المطاف على إجراء تنظير هضمي علوي عند المرضى في حال إيجابية الأضداد ، وتم إجراء الخزعات العفجية (6 على الأقل حسب المرشحات العلاجية) وتمت قراءة نتيجة الخزعات المأخوذة في قسم التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي في دمشق وتصنيفها حسب Marsh المعدل.

النتائج:

بلغت نسبة الداء الزلاقي في عينة الدراسة 3.7% (الخزعات الهضمية Marsh 3b)، والداء الزلاقي الكامن 3.7% (الخزعات الهضمية Marsh 1) ، والمجموع 7.4%.

الاستنتاج:

تشير دراستنا إلى نسبة انتشار مهمة للداء الزلاقي عند الأطفال المصابين بقصر القامة ، لذلك ينبغي استقصاء الداء الزلاقي عند جميع الأطفال المصابين بقصر القامة مجهول السبب.

الكلمات المفتاحية:

الداء الزلاقي، قصر القامة، سورية.

الباب الثالث

المراجع References

1. Shlomo. M, Kenneth. S, Polonsky, P, Reedlarsen, Henry M, Kroninberg, William 's textbook of endocrinology. Published by S-Sr, 13th Edition, 2016. Chapter: Normal and Aberrant Growth. David W. Cooke , Sara A. Divall , Sally Radovick. 2016; 24:935–1117.
2. Mayer E, Stern M. Growth failure in gastrointestinal diseases. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1992;6:645–663.
3. Preece MA, Law CM, Davies PS. The growth of children with chronic paediatric disease. *Clin Endocrinol Metab.* 1986;15:453–477.
4. Savage MO, Beattie RM, Camacho–Hubner C, et al. Growth in Crohn's disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:89–92.
5. Auricchio S, Greco L, Troncone R. Gluten–sensitive enteropathy in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35:157–187.
6. Radzikowski T, Zalewski TK, Kapuscinska A, et al. Short stature due to unrecognized celiac disease. *Eur J Pediatr.* 1988;147:334–335.
7. Locuratolo N, Pugliese G, Pricci F, et al. The circulating insulin–like growth factor system in children with coeliac disease: an additional marker for disease activity. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:254–260.
8. Hernandez M, Argente J, Navarro A, et al. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: coeliac disease. *Horm Res.* 1992;38(suppl 1):79–84.

9. Bode SH, Bachmann EH, Gudmand-Hoyer E, et al. Stature of adult coeliac patients: no evidence for decreased attained height. *Eur J Clin Nutr.* 1991;45:145–149.
10. Cacciari E, Corazza GR, Salardi S, et al. What will be the adult height of coeliac patients? *Eur J Pediatr.* 1991;150:407–409.
11. Anonymous. National Digestive Information Clearinghouse. Electronic reference. Available at: www/digestive.niddk.nih.gov/diseases/pubs/gastritis/index.htm. Last visited 28 June 2008.
12. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, et al. A prospective study the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr.* 2003;143: 308–314
13. De Luca F, Astori M, Pandullo E, et al. Effects of a glutenfree diet on catch-up growth and height prognosis in coeliac children with growth retardation recognized after the age of 5 years. *Eur J Pediatr.* 1988;147:188–191.
14. ELrefai HA, Nouh HH, Ali EA, Zakaria NH, ELkazzaz AM. Prevalance of celiac disease in some Egyptian patients with short stature. *Buli. Alex. Med.* 45 No2. 2009. ISSN 1110–0834.
15. Hashemi J, Hajiani E, Shahbazin HBB, Masjedizadeh R, Ghasemi N. Prevalence of celiac disease in Iranian children with idiopathic short stature. *World J Gastroenterol* 2008; 14(48): 7376–7380 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/14/7376.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.7376>
16. Muhammad Asim Ikram, Aisha Sajid, Sadia Hameed, Kashan Arshad, Irshad ul Haq. Coeliac disease in children presenting with failure

to thrive. J Ayub Med coll Abbotabad 2011, 23(4). Available from:

<http://www.ayubmed.edu.pk/JAMC/23-4/Asim.pdf>.

17. Lifschitz F (Ed). Pediatric Endocrinology, 5th edition. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2006.

18. Ghai OP, Paul VK, Bagga A (Eds). Essential Pediatrics, 7th edition. New Delhi: CBS Publishers and Distributors Pvt. Ltd; 2010.

19. Malone JL. Growth and sexual maturation in children with insulin-independent diabetes mellitus. Curr Opin Pediatr. 1993;5:494-8.

20. Boggetti E, Riva MC, Bonfanti R, et al. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. Diabetes Care. 1998;21:1226-9.

21. Vanelli M, de Fanti A, Adinolfi B, et al. Clinical data regarding the growth of diabetic children. Horm Res. 1992;37:65-9.

22. Rogers DG, Sherman LD, Gabbay KH. Effect of puberty on insulin-like growth factor I and HbA1 in type I diabetes. Diabetes Care. 1991;14:1031-5.

23. Chiesa A, Gruneiro de Papendieck L, Keselman A, et al. Growth followup in 100 children with congenital hypothyroidism before and during treatment. J Pediatr Endocrinol. 1994;7:211-7.

24. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature N Engl J Med. 1988;318:599-602.

25. Boersma B, Otten BJ, Stoelinga GB, et al. Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. Eur J Pediatr. 1996;155:362-7.

26. Reid IR. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. Clin Endocrinol (Oxf) 1989;30:83-103.

- 27.** Allen DB, Goldberg BD. Stimulation of collagen synthesis and linear growth by growth hormone in glucocorticoid-treated children. *Pediatrics*. 1992;89:416–21.
- 28.** Nassif E, Weinberger M, Sherman B, et al. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:518–29.
- 29.** Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2000;342:851–9.
- 30.** Blizzard R. Psychosocial short stature. In: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker; 1985. pp. 87–107.
- 31.** Blizzard RM, Bulatovic A. Psychosocial short stature: a syndrome with many variables. *Vlin Endocrinol Metab*. 1992;6:687–712.
- 32.** Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *N Engl J Med*. 1957;276:1271–8.
- 33.** Skuse D, Albanese A, Stanhope R, et al. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children associated with reversibility of growth-hormone insufficiency. *Lancet*. 1996;348:353–8.
- 34.** Stanhope R, Adlard P, Hamill G, et al. Physiological growth hormone (GH) secretion during the recovery from psychosocial dwarfism: a case report. *Clin Endocrinol*. 1988;28:335–9.

- 35.** Miller JD, Tannenbaum GS, Colle E, et al. Daytime pulsatile growth hormone secretion in children with psychosocial dwarfism. Clin Endocrinol. 1982;27:581–91.
- 36.** Spranger J. International classification of osteochondrodysplasias: The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. Eur J Pediatr. 1992;151:407–15.
- 37.** Pauli RM. Osteochondrodysplasia with mild clinical manifestations: a guide for endocrinologists and others. Growth Genet Horm. 1995;11:1–5.
- 38.** Riddle MS, Murray JA, Porter CK. The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population. The American journal of gastroenterology 2012; 107: 1248–1255. DOI: 10.1038/ajg.2012.130.
- 39.** Ludvigsson JF et al. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. The American journal of gastroenterology 2013; 108: 818–824. DOI: 10.1038/ajg.2013.60.
- 40.** Zanoni G et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. PLoS medicine 2006; 3: e358. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030358.
- 41.** Olen O, Bihagen E, Rasmussen F et al. Socioeconomic position and education in patients with coeliac disease. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian .Association for the Study of the Liver 2012; 44: 471–476.DOI: 10.1016/j.dld.2012.01.006.

- 42.** Cosnes J et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2008; 6: 753–758. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.022.
- 43.** Husby S et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012; 54: 136–160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- 44.** Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology* 2013; 108: 656–676 quiz 677 DOI: doi:10.1038/ajg.2013.79.
- 45.** Bai JC et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology* 2013; 47: 121–126. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83.
- 46.** Ludvigsson JF et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43–52. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
- 47.** Mehta G, Taslaq S, Littleford S et al. The changing face of coeliac disease. *British journal of hospital medicine (London, England: 2005)* 2008; 69: 84–87.
- 48.** Fasano A. Celiac disease: the past, the present, the future. *Pediatrics* 2001; 107: 768–770.

- 49.** Reilly NR et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2011; 53: 528–531. DOI:10.1097/MPG.0b013e3182276d5e.
- 50.** Marine M et al. Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. *World journal of gastroenterology* 2009; 15: 1331–1338.
- 51.** Rosen A et al. Balancing health benefits and social sacrifices: a qualitative study of how screening-detected celiac disease impacts adolescents' quality of life. *BMC pediatrics* 2011; 11: 32. DOI: 10.1186/1471-2431-11-32.
- 52.** Aziz I, Sanders DS. Are we diagnosing too many people with coeliac disease? *The Proceedings of the Nutrition Society* 2012; 71: 538–544. DOI: 10.1017/s0029665112000262.
- 53.** Biagi F et al. Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease? *Journal of clinical pathology* 2004; 57:835–839. DOI: 10.1136/jcp.2003.013607.
- 54.** Ress K, Luts K, Rago T et al. Nationwide study of childhood celiac disease incidence over a 35-year period in Estonia. *European journal of pediatrics* 2012; 171: 1823–1828. DOI: 10.1007/s00431-012-1835-0.
- 55.** Inomata N. Wheat allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2009; 9: 238–243. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32832aa5bc.

- 56.** Biesiekierski JR et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320–328 e321–e323 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.051.
- 57.** Ford RP. The gluten syndrome: a neurological disease. *Medical hypotheses* 2009; 73: 438–440. DOI:10.1016/j.mehy.2009.03.037.
- 58.** Lundin KE, Alaedini A. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2012; 22: 723–734. DOI: 10.1016/j.giec.2012.07.006.
- 59.** Ukkola A et al. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. *European journal of internal medicine* 2012; 23: 384–388. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.12.012.
- 60.** Koletzko S. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents. A multicentre study. *European journal of pediatrics* 1988;148: 113–117.
- 61.** Larsson K et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* 2008; 9: 354–359. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00367.
- 62.** Camarca ME et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Italian journal of pediatrics* 2012; 38: 10. DOI: 10.1186/1824-7288-38-10.

- 63.** Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2012; 125: 189–193. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2011.01795.
- 64.** George EK et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *The Journal of pediatrics* 1996; 128: 555–557.
- 65.** Bonamico M et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87: 5495–5498.
- 66.** Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology (Baltimore,Md.)* 2007; 46: 1650–1658. DOI: 10.1002/hep.21949.
- 67.** Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2001; 34: 33–40. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04685.
- 68.** Cataldo F, Marino V, Bottaro G et al. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *The Journal of pediatrics* 1997; 131: 306–308.
- 69.** Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM et al. Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *Journal of clinical gastroenterology* 1997; 25: 421–425.
- 70.** Ford AC et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine* 2009; 169:651–658. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.22.

- 71.** Mohseninejad L, Feenstra T, van der Horst HE et al. Targeted screening for Coeliac Disease among irritable bowel syndrome patients: analysis of cost-effectiveness and value of information. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care* 2013; 14: 947–957. DOI: 10.1007/s10198-012-0441-4.
- 72.** Catassi C et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *Journal of the American Medical Association* 2002; 287: 1413–1419.
- 73.** Elfstrom P et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103: 436–444. DOI: 10.1093/jnci/djq564.
- 74.** Green PH et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *The American journal of medicine* 2003; 115: 191–195
- 75.** Giersiepen K et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012; 54: 229–241. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318216f2e5.
- 76.** Kurppa K et al. Endomysial antibodies predict celiac disease irrespective of the titers or clinical presentation. *World journal of gastroenterology* 2012; 18: 2511–2516.
DOI:10.3748/wjg.v18.i20.2511.
- 77.** Katz KD et al. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *The*

American journal of gastroenterology 2011; 106: 1333–1339. DOI: 10.1038/ ajg.2011.21.

78. Fasano A et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Archives of internal medicine; 2003; 163: 286–292.

79. Goldberg D, Kryszak D, Fasano A et al. Screening for celiac disease in family members: is follow-up testing necessary? Digestive diseases and sciences; 2007; 52: 1082–1086. DOI: 10.1007/s10620-006-9518-1.

80. Lionetti E et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in at-family-risk infants prospectively investigated from birth. The Journal of pediatrics 2012; 161: 908–914. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.05. 08.

81. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. Pediatrics. 2002;109:45–60.

82. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2–9 years allowing for heights of parents. Arch Dis Child 1970; 45:755.

83. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations

of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40: 1–19.

84. Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:655–.660

85. ELrefai HA, Nouh HH, Ali EA, Zakaria NH, ELkazzaz AM. Prevalance of celiac disease in some Egyptian patients with short stature. *Buli. Alex. Med.* 45 No2. 2009. ISSN 1110–0834.

86. Hashemi J, Hajiani E, Shahbazin HBB, Masjedizadeh R, Ghasemi N. Prevalence of celiac disease in Iranian children with idiopathic short stature. *World J Gastroenterology* 2008; 14(48): 7376–7380 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/14/7376.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.7376>.

87. M.S. Queiroz, M. Nery, E.L. Cançado, D. Gianella–Neto and B. Liberman. Prevalance of celiac disease in Brazilian children of short stature. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2004, 37: 55–60, ISSN 0100–879X.

88. Sanjay Bhadada, Anil Bhansali, Rakesh Kochhar, Anil Shankar Menon, Saroj Kant Sinh, Pinaki Dutta and Chander Kanwal Nain. Does every short stature child need screening for celiac disease?. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007, doi:10.1111/j.1440–1746.2007.05261.

89. Mehboob Sultan, Muhammad Afzal, Shaukat Mahmood Qureshi, Shahid Aziz, Muhammad Lutfullah, Shoaib Ali Khan, Mudassar Iqbal, Syed Uzair Maqsood, Nadeem Sadiq and Naeem Farid. Etiology of Short Stature in Children. *Journal of the*

College of Physicians and Surgeons Pakistan 2008, Vol. 18 (8): 493–497.

90. Almontaser Hussein, Hekma Farghaly, Eman Askar, Kotb Metwalley, Khaled Saad, Asmaa Zahran and Hisham A. Othman. Etiological factors of short stature in children and adolescents : experience at a tertiary care hospital in Egypt, Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism 2017, Vol. 8(5) 75–80. DOI:10.1177/2042018817707464.