الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم طب الأطفال

الأهمية التشخيصية لارتفاع مستويات أضداد ترانس غلوتاميناز في الداء الزلاقي دون الحاجة لإجراء خزعة أمعاء في مشفى الأطفال الجامعي

بحث علمي مقدم لنيل درجة الماجستير في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا

ولاء زهير حمصي الجاسم العيسى

إشراف

المدرس الدكتور جابر محمود

كلية الطب البشري– جامعة دمشق

2023م

I

قرار الحكم

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

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

ب- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة أُقتُبِس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

ولاء زهير حمصي الجاسم العيسى

شكر وتقدير

شكر الكرام على الكرام فريضة
لاتجزئ الكلمات عن إحسان
أشرفتم والعلم فيكم خلة
فانسال منكم قطره ببيان
مثلي ومثلكم كأني ابن السرى
وكأنكم سرج السما وعناني

الأستاذ الفاضل جابر محمود

إهداء

أمي الحبيبة
أبي الحبيب
أخي وأخواتي
زوجي العزيز وسندي
أبنائي الأحباء ☙ اسكندر وآرام❧
أساتذتي الأعزاء
إلى كل الأشخاص الذين أحمل لهم المحبة والتقدير

إلى هؤلاء جميعاً أهدي هذا البحث المتواضع

فهرس المحتويات (CONTENTS)

العنوان	الصفحة
الملخص	1
الجزء التمهيدي (الإطار العام)	2
أولاً- المقدمة	3
ثانياً- الإشكالية والتساؤلات البحثية	4
ثالثاً- هدف البحث وأهميته	5
رابعاً- حدود البحث	5
خامساً- مناهج البحث وأدواته	6
سادساً- مكونات البحث	7
سابعاً- الدراسات العالمية المرجعية	8
الجزء الأول (أدبيات البحث- المراجعة النظرية)	9
الفصل الأول – المقدمة (Introduction)	10
الفصل الثاني- الداء الزلاقي (Celiac Disease)	11
أولاً-مصطلحات وتعاريفTERMINOLOGY and DEFINITONS	11
ثانياً- تاريخ الداء الزلاقي History of Celiac Disease	14
ثالثاً- وبائيات الداء الزلاقي EPIDERMOLOGY	15
رابعًا- الثقافة والناحية الاجتماعية SOCIAL and CULTURE	17
خامساً- الآلية الإمراضية PATHOGENESIS	17
• مفاهيم أساسية	18
• لمحة عن البنية التشريحية والنسيجية للمعي الدقيق	19
• العوامل المؤثرة في إمراضية الداء الزلاقي	22
العوامل البيئيةENVIROMENTAL FACTORS	22
العوامل الوراثيةGENETIC MARKARS	25
• محاور الآلية الإمراضية	27
-مقاومة الغليادين للأنزيمات داخل اللمعة والطريق داخل الظهارة Gliadin Resistance to Enzymes and Passage through the Epithelium	27
-تنشيط الجهاز المناعي الأساسي(الفطري)	27

Activation of the Innate Immune System	
-الاستجابة المناعية المكتسبة (تنشيط خلايا (+CD4)T في الصفيحة الخاصة): The Adaptive Immune Response	28
- إنتاج الستوكينات: Cytokine Production	29
سادساً- التظاهرات السريرية : CLINICAL PRESENTATION	32
أ – التظاهرات الهضمية	33
ب- التظاهرات خارج الهضمية	33
سابعاً- التشخيص : DIAGNOSES	36
• الاستقصاءات غير النوعية	37
• الاستقصاءات النوعية	38
1- التحاليل المصلية	38
2- تنميط مستضدات الكريات البيض البشري : HLA	39
3- التنظير الهضمي العلوي والخزعة	
4- اختبار التحدي	46
• المقاربة التشخيصية للداء الزلاقي	47
المقاربة التشخيصية لطفل أو مراهق مع أعراض وعلامات تقترح الداء الزلاقي	48
المقاربة التشخيصية لطفل أو مراهق مع عامل مؤهبللداء الزلاقي	50
ثامناً- العلاج : TREATMENT	51
1- النظام الغذائي الخالي من الغلوتين	51
2-العلاج العرضي لعواقب سوء الامتصاص	52
3- العلاجات الحيوية واستراتيجيات المستقبل	52
الفصل الثالث- أنزيمات ناقلات الغلوتامين (الترانس غلوتاميناز): Transglutaminase	53
أولاً- التعريف	53
ثانياً- أنماط أنزيمات الترانس غلوتاميناز	54
ثالثاً- الدور الحيوي للترانس غلوتاميناز	55
رابعاً : أضداد الترانس غلوتاميناز ومعايرتها	56
الجزء الثاني (منهج البحث وإجراءاته- الدراسة العملية)	60
الفصل الأول-مواد وطرائق البحث (MATERIALS AND METHODS)	61
1- تصميم البحث	61
2- مكان البحث وزمانه	61

3- جمهرة البحث	61
4- عينة البحث	62
5- طريقة البحث	62
6- الدراسة الإحصائية	63
7- المعايير الأخلاقية	64
الفصل الثاني – النتائج Results	64
أولاً- الدراسة الإحصائية الوصفية	64
1- توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس	64
2- توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر	65
3- توزع قيم أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية لدى أفراد عينة الدراسة	65
4- توزع أفراد عينة الدراسة وفق الأعراض والتظاهرات السريرية	66
5- توزع أفراد عينة الدراسة حسب مجموعات الخطورة	66
6- توزع أفراد عينة الدراسة وفق نتيجة خزعة الأمعاء	67
ثانياً- الدراسة الإحصائية التحليلية	67
1- دراسة الفرق بين قيم أضداد الترانس غلوتاميناز والجنس	67
2-دراسة العلاقة بين قيم أضداد الترانس غلوتاميناز والعمر	68
3- دراسة العلاقة بين نتيجة الخزعة والجنس	69
4- دراسة العلاقة بين نتيجة الخزعة والعمر	70
5- دراسة العلاقة بين الخزعة ومستويات أضداد الترانس غلوتاميناز	70
6-دراسة أضداد الترانس غلوتاميناز بصفتها مشعراً إنذارياً في التنبؤ عن وجود الداء الزلاقي	71
العلاقة بين إيجابية الأضداد المرتفعة والخزعة لدى مجموعتي الجنس	73
العلاقة بين إيجابية الأضداد المرتفعة والخزعة لدى مجموعات العمر	74
الفصل الثالث : المناقشة DISCUSSION	76
محددات الدراسة وصعوباتها	84
الفصل الرابع : الاستنتاجاتCONCLUSIONS	85
الفصل الخامس : المقترحات والتوصيات & SUGGESTIONS RECOMMENDATIONS	86
المراجع (REFFERENCES)	87
Abstract	95

قائمة الجداول (LIST of TABLES):

العنوان	الصفحة
جدول (1):الاختلافات السريرية والمرضية بين الاضطرابات المتعلقة بالتعرض للغلوتين	13
جدول (2): الحبوب والبرولامينات الخاصة بها .	18
جدول (3): مجموعات الشك بالداء الزلاقي .	36
جدول (3): تصنيف Marsh المعدل	44
جدول (5): أنماط الترانس غلوتاميناز البشرية	55
جدول (6) : توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس.	64
جدول (7): توزع أفراد العينة حسب العمر	65
جدول(8): توزع أفراد العينة حسب مجموعات الخطورة	67
جدول (9): توزع أفراد العينة حسب نتيجة خزعة الأمعاء	67
جدول (10): العلاقة بين نتيجة الخزعة والجنس	69
جدول (11): العلاقة بين نتيجة الخزعة والعمر	70
جدول (12): العلاقة بين الخزعة وأضداد الترانس غلوتاميناز	70
جدول (13) : تصنيف مجموعة الدراسة وفق القيم العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز IgA	72
جدول(14): العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgAالمرتفعة ووجود المرض لدى الذكور	73
جدول(15): العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgA المرتفعة ووجود المرض لدى الإناث	74
جدول(16): العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgAالمرتفعة ووجود المرض لدى الأطفال <(سنتين)	74
جدول(17): العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgAالمرتفعة ووجود المرض لدى الأطفال >(سنتين)	75
جدول(18): المقارنة مع الدراسات العالمية	83

قائمة الأشكال (LIST of FIGURES):

العنوان	الصفحة
شكل (1): وبائيات الداء الزلاقي	17
شكل (2) : البنية النسيجية للزغابة العفجية	21
شكل (3) : إمراضية الداء الزلاقي	31
شكل (4): طبقي محوري لدماغ مريض داء زلاقي مع صرع	35
شكل (5): التغيرات النسيجية في الداء الزلاقي	45
شكل (6) : خوارزمية تشخيص الداء الزلاقي لدى مريض عرضي	49
شكل (7) : خوارزمية تشخيص الداء الزلاقي لدى مريض غير عرضي	51
شكل (8): تفاعل الليزين والغلوتامين نقل الأميد	54
شكل (9): شكل يوضح تقنية ال ELISA	58

قائمة الصور (LIST of PICTURES):

العنوان	الصفحة
صورة(1):العالم Samuel Gee	14
صورة (2):العالم Willem Dick	15
صورة (3): التهاب الجلد حلئي الشكل	34
صورة(4): صورة توضح مخاطية العفج مع واضح للطيّات	40
صورة (5): المظهر الصدفي للمخاطية العفجية .	41
صورة (6) :تبين الشكل الفسيفسائي للمخاطية العفجية	41
صورة (7): تبين المظهر العقيدي للبصلة .	42
صورة (8): الآبار المستخدمة بتقنية ال ELISA	57

قائمة المخططات(LIST of CHARTS):

العنوان	الصفحة
مخطط (1):العلاقة التصنيفية للحبوب الرئيسية	23
مخطط(2) : توزع أفراد العينة حسب الأعراض السريرية	67
مخطط(3):الفرق بين قيم أضداد الترانس غلوتاميناز والجنس	67
مخطط(4): العلاقة بين قيم أضداد الترانس غلوتاميناز والعمر	68
مخطط(5): منحني ROC لأضداد الترانس غلوتاميناز IgA	69

قائمة الاختصارات(LIST of ABBREVIATIONS):

CD : Celiac Disease

ESPGHAN :The European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition

PPV :Positive Predictive Value **NPV**: Negative Predictive Value

MHC: Major HistoCompatibility **HLA**:Human Leukocyte Antigen

EGFR-ERK: Epidermal Growth Factor Receptor-Extracellular signal Regulated Kinases.

tTG: tissue Transglutaminase

EMA: EndoMysium Antibodies

TCR: T Cell Receptor **NK**: Natural Killer

IELS: Intra Epithelial Lymphocytes

UNL:Upper Normal Limit

GFD: Gluten Free Diet

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ROC : the Receiver Operated Characteristics curve

PPV : Positive Predictive Value

NPV : Negative Predictive Value

CI : Confidence Interval **AUC** :Area Under Curve

الملخص

المقدمة: الداء الزلاقي هو اضطراب جهازي متواسط بالمناعة يتم إطلاقه بتناول غليادين القمح والبرولامينات المرتبطة به لدى الأفراد المؤهبين وراثياً، وهو يتصف بارتباط متنوع بين :(التظاهرات السريرية المعتمدة على الغلوتين–الأضداد الخاصة بالداء الزلاقي– مستضد الكريات البيض البشري HLA DQ2\DQ8 والاعتلال المعوي).يشكل الداء الزلاقي تحدياً تشخيصياً لمعظم الأطباء. وفي الممارسة السريرية يتم اللجوء لاستقصاءات تشخيصية عديدة غازية ومكلفة. و لاتزال الخزعة العفجية هي المعيار الذهبي لتشخيص الداء الزلاقي. تعد أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA الأداة البدئية والمشعر المصلي الأكثر استخداماً في تشخيص الداء الزلاقي .تشكل محاولة تجنب إجراء الخزعة العفجية هاجساً مهماً للأطباء حالياً.

الأهداف: إن هدف البحث دراسة العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgA والخزعة العفجية، وتقييم القيم التنبوئية لهذه الأضداد لوضع تشخيص الداء الزلاقي لدى مجتمع الأطفال، وذلك لتحديد إمكانية تجنب إجراء الخزعة العفجية إن أمكن .

الطرائق : جرت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق لمدة ثلاث سنوات، شملت هذه الدراسة 200 طفلٍ (بعمر وسطي 6 سنوات). تم إجراء أضداد الترانس غلوتاميناز والخزعات العفجية لجميع الأطفال. وأُجريت الاختبارات الإحصائية وتحليل المتغيرات للمقارنة بين المجموعات، وأُجري منحنى ROC لتحديد القيمة الحدية لأضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA .

النتائج: أظهرت دراستنا ارتباطاً مهماً بين قيم أضداد الترانس غلوتاميناز وتشخيص الداء الزلاقي بقيمة P–value أقل من 0.05 .القيمة الحدية لأضداد الترانس غلوتاميناز لتشخيص الداء الزلاقي أكبر أو تساوي 99.5 وحدةامل(الحساسية 97%–النوعية 78%–55 PPV%– NPV97%)

الاستنتاج: يوجد ارتباط مهم بين قيم أضداد الترتنس غلوتاميناز وتشخيص الداء الزلاقي. المستويات العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز هي مقياس جيد لتشخيص الداء الزلاقي، ولكن الخزعة العفجية لا يمكن تجنبها خاصة لدى الأطفال بعمر أقل من سنتين.

الكلمات المفتاحية : الداء الزلاقي – الخزعة العفجية – أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية .

الجزء التمهيدي

(الإطار العام)

أولاً– المقدمة:

تُعدأسواء الامتصاص من الحالات المرضية المهمة لدى جمهرة الأطفال، حيث تتصف بخلل امتصاص :الدسم–البروتينات– السكريات– الفيتامينات المنحلة بالدسم أو الماء– الشوارد والمعادن.

تنجم أسواء الامتصاص عن أسباب متنوعة، حيث يُعد الداء الزلاقي Celiac disease من أكثر أسباب أسواء الامتصاص شيوعاً. [1]

يعرف الداء الزلاقي بأنه اعتلال معوي مزمن متواسط بالمناعة يصيب الأمعاء الدقيقة مؤدياً لحدوث تغيرات نسيجية مهمة في مخاطية الأمعاء قد تصل للضمور الزغابي الكامل، بعد التعرض للغلوتين الغذائي والبروتينات المتعلقة به لدى الأفراد المؤهبين وراثياً.[1]

يشكل تشخيص الداء الزلاقي تحدياً كبيراً، نظراً لتزايد حدوثه عالمياً إضافةً إلى زيادة انتشار المغذيات الصنعية الحاوية على الغلوتين، والصعوبة الاقتصادية في تأمين نظام غذائي متكامل خال من الغلوتين، ولاسيما لدى الدول النامية لأن العلاج النهائي للمرض هو الحمية الخالية من الغلوتين مدى الحياة.[2]

إن التقييم المبدئي للطفل المريض يتضمن عادة أخذ القصة المرضية والفحص السريري لتحديد مجموعات الأفراد المشتبه بإصابتهم بالمرض من أجل تمييز الأطفال الواجب استقصاؤهم وإخضاعهم للإجراءات المتنوعة من التحاليل المصلية، الخزعة المعوية والدراسة الوراثية.ومع ذلك فقد تبين من الممارسة السريرية أن معظم المرضى يتعرضون لاستقصاءات قد تكون غير ضرورية، ومشوشة، ومستهلكة للوقت والمال ومرهقة نفسياً للطفل والأهل .

بناءً على ماسبق فإن تجنب الاستقصاءات التي تترافق عادة مع مخاطر عديدة بات يشكل ضرورة تشخيصية خصوصاً لدى الأطفال .

نظراً إلى أن الخزعة المعوية لازالت تعد المعيار الذهبي gold standardفي تشخيص الداء الزلاقي على الرغم من كونها إجراءً غازياً مكلفاً إلى نوع ما مع خصوصية خطورة التخدير العام والتركين عند الأطفال إضافة إلى رغبة الأهل والعامل النفسي المرافق، ونظراً للقوة التشخيصية للاختبارات المصلية وكلفتها الأدنى وسهولة إجرائها وشيوع توافرها، ومنها عيار أضداد الترانس الغلوتاميناز النسيجية IgA(ناقلات الأمين) anti TtG IgAالذي أصبح عالمياً الخط التشخيصي الأول، حسب توصيات الجمعيةالأوربية لأطباء الهضم والتغذية والكبد عند الأطفال ESPGHAN[2]وهو الذي قد يصبح المعيار الوحيد لدى المجموعات المشتبهة من دون الحاجة لإجراء خزعة أمعاء في يومٍ من الأيام .

ثانياً– الإشكالية والتساؤلات البحثية :

إن الداء الزلاقيCD من أشيع اضطرابات أسواء الامتصاص لدى الأطفال، وهو يشكل تحدياً تشخيصياً نظراً لتنوع أعراضه وأنماطه، وبما أن علاجه الأساسي حذف جميع مشتقات الغلوتين والبروتينات المرتبطة به مدى الحياة من النظام الغذائي للطفل المشخص بهذا الداء؛ فالتشخيص الأكيد للمرض ضرورة مهمة لتحسين نمط حياة المرضى، والتشخيص الخاطئ يعرض الطفل لحمية دائمة مكلفة اقتصادياً ومربكة للأهل في أغلب الأوقات . وعلى الرغم من تنوع الوسائل التشخيصية للداء الزلاقي من الاختبارات المصلية والوراثية وتأكيد حدوث التأذي النسيجي لمخاطية الأمعاء عبر الخزعة النسيجية، ولكن هذه الخزعة قد تترافق مع بعض الأمور غير المرغوبة من رفض الأهل أو الرَّض النفسي والكلفة المادية إضافة إلى الخطورة التخديرية على الطفل. حيث أصبح إيجاد وسيلة أكثر أماناً وأقل رضاً هاجساً للباحثين حول العالم وطالما كانت أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجي الوسيلة الأشيع والأقل رضاً والأكثر موثوقيةً فقد فُرض التساؤل البحثي عن الأهمية التشخيصية لأضداد ترانس غلوتاميناز وإمكانية الاستغناء عن الخزعة المعوية بوجود قيم عالية لهذه الأضداد anti tTG IgA .

ثالثاً–هدف البحث وأهميته :

يهدف هذا البحث إلى تحديد الأهمية التشخيصية للمستويات العالية من أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية anti tTG IgA لدى الأطفال ضمن مجموعات الشك بالداء الزلاقي وإمكانية الاستغناء عن الوسائل التشخيصية الغازية وبذلك تخفيف العبء عن الطفل والأهل .

ونظراً لعدم وجود دراسات مشابهة ضمن جغرافية الجمهورية العربية السورية كان لابد من إجراء دراسة تعطينا نتائج يمكن الاعتماد عليها مستقبلياً.

رابعاً – حدود البحث :

صعوبة الحصول على العينات بس عدم توفر بعض السجلات الخاصة بالمرضى في مكان الدراسة، وعدم إجراء عيار أضداد IgA الكلي لجميع المرضى سلبيي الأضداد، وهذا ما قلل من حجم العينة نوعاً ما، إضافة إلى عدم متابعة جميع المرضى لمواعيد إعادة التقييم والمراجعة،وهذا ما منع إدخال التقييم التالي لعينة البحث في دراستنا .

خامساً– مناهج البحث وأدواته :

1–تصميم البحث :

البحث عبارة عن دراسة راجعة retrospective أُجريت في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق التابعة لكلية الطب البشري – جامعة دمشق لمدة زمنية تقدر ب36 شهراً من تاريخ الثالث من كانون الثاني للعام 2016 ولغاية الواحد والثلاثين من كانون الأول للعام 2018 .

تشمل دراستنا المرضى المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي أو المراجعين للعيادات ضمن المشفى، الذين لديهم أعراض سريرية قد توحي بالداء الزلاقي أو أحد مجموعات الخطورة للإصابة بالمرض، الذين أُجري لهم تحاليل أضداد الترانس غلوتاميناز والخزعة النسيجية مع مراعاة معايير إدخال واستبعاد محددة. حيث تتراوح أعمار المرضى من ستة أشهر ولغاية ثلاث عشرة سنة .

معايير الإدخال:

1- الشك السريري للإصابة بالداء الزلاقي (ظهور عرض واحد أو أكثر).

2- المرضى التابعون لمجموعات الخطورة .

3- المرضى المجرى لهم أضداد الترانس غلوتاميناز IgA والخزعة النسيجية .

4- العمر من ستة أشهر لثلاث عشرة سنة .

معايير الاستبعاد:

1- المرضى سلبيو تحليل أضداد الترانس غلوتاميناز IgA ولم يجر لهم أضداد IgA الكلي ، أو الذين لديهم عوز IgA مثبت .

2- المرضى بعمر أقل من ستة أشهر .

3- المرضى الموضوعون على حمية خالية الغلوتين أو نظام غذائي قليل الغلوتين .

2- طريقة البحث :

جرى تسجيل المرضى في أثناء مرحلة الدراسة المذكورة الذين أجري لهم أضداد anti tTG IgA والمجرى لهم خزعة معوية ، كما تم تسجيل موجودات القصة المرضية والعوامل المؤهبة والنتائج المخبرية اعتماداً على السجلات الخارجية وتقارير التحليل النسيجي لدى مرضى العيادات وسجلات القبول لدى المرضى المقبولين بالمشفى . ثم عولجت البيانات باستخدام برنامج Microsoft-Excel ،

ودُرست إحصائياً باستخدام برنامج SPSSإصدار رقم (25). وأخيراً جرى عرضها وفق جداول ومخططات إيضاحية ملائمة ، ومناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية .

سادساً– مكونات البحث :

*الجزء الأول : وهو القسم النظري، ويتضمن المراجعة النظرية لموضوع البحث . ويتحدث عن الداء الزلاقي CD (التعاريف والمصطلحات – الوبائيات – الخلفية التاريخية – الآلية الإمراضية– التقييم – التشخيص والتدبير) ، ثم عن الترانس غلوتاميناز (التعريف – الأنماط – الوظائف الحيوية –الأضداد ومعايرتها). وذلك ليكون لدى القارئ الإلمام الكافي بأدبيات البحث .

*الجزء الثاني : وهو القسم العملي، ويتضمن منهج البحث وإجراءاته ، والدراسة العملية المتبعة أصولاً للوصول إلى النتائج النهائية للبحث . ويشمل الفصول الآتية :

- ❖ مواد البحث وطرائقه : وتتضمن تصميم البحث، ومكان الدراسة وزمانها، وعينة البحث، وطريقة البحث، والدراسة الإحصائية المتبعة، والمعايير الأخلاقية للبحث .
- ❖ نتائج البحث: وتتضمن نتائج الدراسة الإحصائية الوصفية والتحليلية .
- ❖ المناقشة : وتتضمن استعراض النتائج التي توصلنا إليها، إضافة إلى محددات الدراسة وصعوباتها، ومقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- ❖ الاستنتاجات : وتتضمن تلخيصاً لنتائج البحث والاستنتاجات المأخوذة منها .
- ❖ المقترحات والتوصيات : وتتضمن التوصيات المستقبلية والمقترحة على ضوء دراستنا والمعوقات التي واجهتنا .

سابعاً– الدراسات العالمية المرجعية :

1– دراسة **Meena.D.K,Akunuri Sh et al**[55] في الهند عام 2019 شملت سبعين طفلاً كان مشتبهاً بإصابتهم بالداء الزلاقي بأعمار تراوحت بين ستة أشهر لثمانية عشر عاماً لمدة زمنية تقدر بعام كامل . بلغ متوسط أضداد 218.9tTG IgA ، وكانت القيمة الحدية cutoff لأضداد 115 tTG IgA وحدة دولية/مل كذلك بحساسية76% ونوعية 100%وقيمة تنبوئية إيجابية 100% PPV وقيمة تنبوئية سلبية 17% NPV.

2–دراسة **Hawamdeh Hasan et al**[56] في الأردن عام 2016 دراسة راجعة شملت 81 طفلاً راجعوا مشفى الأمير حمزة الجامعي في عمّان عاصمة الأردن خلال المدة الزمنية بين حزيران 2012 ولغاية كانون الأول 2015 بأعمار تتراوح من سنة لثلاث عشرة سنة المشتبه بإصابتهم بالداء الزلاقي، والذين أُجري لهم تحليل أضداد tTG IgA والخزعة المعوية.

حيث جرت دراسة الأضداد الإيجابية العالية بشدة وأعطت النتائج حساسية 81.6% ونوعية 65.6% PPV 78.4% و NPV 70% .

الجزء الأول

(أدبيات البحث – المراجعة النظرية)

الفصل الأول – المقدمة (INTRODUCTION):

إن الداء الزلاقي (Celiac Disease) هو واحد من أشيع اضطرابات سوء الامتصاص لدى الأطفال بنسبة انتشار عالمية تقدر ب 1% [3].

يعرف الداء الزلاقي بأنه اعتلال معوي مزمن متواسط بالمناعة، يصيب الأمعاء الدقيقة مؤدياً لحدوث تغيرات نسيجية مهمة في مخاطية الأمعاء قد تصل للضمور الزغابي الكامل، بعد التعرض للغلوتين الغذائي والبروتينات المتعلقة به لدى الأفراد المؤهبين وراثياً.[1]

يتميز الداء الزلاقي بتنوع واسع للأعراض والعلامات السريرية حسب النمط الطاغي على الحالة المدروسة، كما تتنوع وسائل تشخيصه والمقاربة السريرية لهذا المرض، كذلك فإن الرعاية الطبية للطفل المشخص له داء زلاقي مكلفة نوعاً ما مادياً ومعنوياً. وتأكيد التشخيص السريري للمرض يشكل تحدياً للأطباء الممارسين ويسيطر نوع من التشويش بهذا التشخيص، حيث يتوجب عليهم تحديد الفئة الواجب استقصاؤها نظراً لتنوع الأعراض والعلامات . ولعدم وجود وسيلة تشخيصية قاطعة للمرض فإن البحث عن الوسيلة التشخيصية الأنسب الأقل رضاً على الطفل والأهل وبتكلفة مادية مقبولة نوعاً يشكل الهاجس الحالي للباحثين السريرين .

التقييم المبدئي للطفل يبدأ بأخذ القصة المرضية والفحص السريري، ومن ثم الاختبارات المصلية المتنوعة والتحاليل الوراثية، وأخيراً إجراء التنظير الهضمي العلوي والخزعات المعوية الذي يُعد المعيار الذهبي لتشخيص المرض ومتابعته، إلا أن التنظير الهضمي العلوي يُعد إجراءً غازياً ومكلفاً كما أنه يواجه صعوبة من ناحية تحضير الطفل وحاجته للتركين أو حتى التخدير العام، وعدم شيوع توفره في جميع المناطق، كذلك يتدخل العامل الكيفي من ناحية خبرة محضر العينات وقارئها.

بناءً على ماسبق؛ فالبحث عن طريقة لتجنب الاستقصاءات الغازية بات أهمية رئيسية، ومن الاستقصاءات التي أُجري عليها دراسات عدة هي القيم العالية لأضداد الترانس الغلوتاميناز النسيجي anti tTG IgA .

إن الترانس غلوتاميناز النسيجي هو واحد من تلك الأنزيمات الحيوية المعتمدة على الكلس التي تقوم بعملية نقل سلاسل الببتيد من بروتين لآخر ربط متصالب cross linking، حيث يُعد الترانس الغلوتاميناز النسيجي هو النمط الثاني من هذه المجموعة، وهو ضروري لإصلاح الجروح ، وهو ركيزة الغلوتين السام [4]. والأضداد الناجمة عن هذه العملية المناعية يمكن قياسها في المصل ولها أهمية كبرى في تشخيص هذا المرض ومراقبة شفاء مخاطية الأمعاء، وكعامل إنذاري في تفاقم المرض .ولكن الدراسات حول ذلك مازالت محدودة .

الفصل الثاني– الداء الزلاقي (CELIAC DISEASE):

أولاً– مصطلحات وتعاريف (TERMINOLOGY and DEFINITONS):

يعرف الداء الزلاقي بأنه اعتلال معوي مزمن متواسط بالمناعة يصيب الأمعاء الدقيقة مؤدياً لحدوث تغيرات نسيجية مهمة في مخاطية الأمعاء قد تصل للضمور الزغابي الكامل، بعد التعرض للغلوتين الغذائي والبروتينات المتعلقة به لدى الأفراد المؤهبين وراثياً.[1]

يشير مصطلح الداء الزلاقي في علم اللغة العربية للأصل المأخوذ من كلمة (زَلَقَ)؛ أي ما ينسب للأملس من الأشياء، إشارة إلى الضمور الحاصل وتسطح المخاطية .

أما مصطلح الذرب (Sprue) فينسب لكلمة (ذَرَبَ)أي فَسُدَ الشيء كناية عن فساد الطعام ضمن الأمعاء الناجم عن سوء الامتصاص ، ويشار إليه بالذرب غير الاستوائي لتفريقه عن ذلك الاضطراب

الذي يشيع في المناطق الاستوائية، ويتميز بإسهال مزمن، وما يعقب ذلك من فرط التكاثر الجرثومي المعوي والأعراض الناجمة عن ذلك.

أما مصطلح Coeliac فيشير للمصطلح الإغريقي koilakos ، بمعنى الداء البطني لأن أول الأعراض الملاحظة تاريخياً كان التمدد البطني .[5]

لابد لنا أن نميز مبدئياً وبسهولة بين المصطلحات الآتية قبل البدء بتفصيل الداء الزلاقي لتجنب اللغط الذي قد يحصل، لأن هذه المصطلحات تعبر عن الحالات المتعلقة بالتعرض للغلوتين .

وهي:

- حساسية القمح (أرجية) Wheat Allergy
- الداء الزلاقي (المناعي الذاتي) Celiac Disease
- التحسس على الغلوتين Sensitivtity to gluten
- عدم تحمل الغلوتين Gluten Intolerance

والجدول الآتي يبين الفروق بين هذه المصطلحات : جدول (1)[6]

جدول (1):الاختلافات السريرية والمرضية بين الاضطرابات المتعلقة بالتعرض للغلوتين

	الداء الزلاقي Celiac Disease	الحساسية Allergy	التحسس Sensitivty	عدم التحمل Intolerrance
معدل الانتشار	0.5–1.7%	0.5–9%	لا دراسات	لا دراسات
التظاهر السريري/ المدة الزمنية	معوية وخارج معوية لأيام ،أسابيع أوسنين بعد تناول الغلوتين	معوية وخارج معوية لدقائق أو ساعات بعد تناول الغلوتين	معوية وخارج معوية لساعات أو أيام بعد تناول الغلوتين	معوية وخارج معوية لساعات أو أيام بعد تناول الغلوتين
كمية الغلوتين	لا علاقة مباشرة مع الكمية	الكميات القليلة	استجابة متنوعة للكميات المختلفة	تحدد كمية غرامات الغلوتين شدة الإصابة
الظاهرة المناعية	المناعة الأساسية Innate والمكتسبة aquiared	تأق أرجي	المناعة الأساسية Innate	لا آليات مناعية
المصليات	أضداد الإندوميزيوم EMA– أضداد ترانس غلوتاميناز Anti Ttg– أضداد الغليادين منزوع الأميد	أضداد IgE	أضداد الغليادين منزوع الأميد IgG	الأضداد سلبية
العوامل الوراثية	HLA DQ2/HLA DQ8	غير معروفة	لاعلاقة	لاعلاقة
الخزعة المعوية	مارش 1حتى 4	مارش 0 إلى 2	مارش0 إلى 2 أحياناً 3	مارش 0 إلى 2
الاستجابة لحذف الغلوتين	عكوس	ممكنة نظرياً	عكوس	عكوس

ثانياً –تاريخ الداء الزلاقي : History of Celiac Disease

جاء الدليل التاريخي الأول لهذه الحالة من قبل أريتوس **Areteus**[5] في كابوديكيا Cappodocia (وسط تركيا) نتيجة لتأثره بالحضارة الإغريقية خلال القرن الأول قبل الميلاد BC ، فقد كانت ممارسته تعتمد على وصف البنية الداخلية للجسم البشري، وأعطت أبحاثه ثمانية مؤلفات لوصف الأعراض والعلامات للأمراض الحادة والمزمنة وللعلاج،ففي كتابه الرابع القسم السابع أعطى وصفاً للداء الزلاقي وأسماه بالداء البطني koilakos، حيث اعتمدت الأعراض على التطبل البطني والإسهال غير المهضوم وعزا ذلك لنقص الحرارة الطبيعية Natural Heat حيث إن مرضى الزلاقي منهكون، والعلاج يكون بتخزين هذه الحرارة ومنع ضياعها مع أخذ قسط من الراحة .

أما أول من وصف الداء الزلاقي بدقة عام 1888 كان العالم **Samuel Gee**[5] البريطاني (1839–1911) فقد وصف مرضاً من فئة الأمراض الهضمية المزمنة الذي يمكن أن يلاحظ في جميع الأعمار وبالتحديد لدى الأطفال من عمر السنة وحتى الخمس سنوات ،ويتصف ببراز طري غير سائل أكبر من كمية الطعام المتناولة ،شاحب كما لو كان مجرداً من الصفراء وهو ذ رائحة كريهة كما لو كان الطعام فاسداً،



صورة(1):العالم Samuel

كما أجرى هذا العالم فحوصاً على مرضاه تبين من خلالها سلامة الجهاز الهضمي؛ لذلك ظن أن أخطاء معينة في النظام الغذائي قد تكون السبب في حدوث الداء الزلاقي .الصورة (1)

ثم توالت التجارب السريرية التي كان هدفها الأساسي تحديد العامل المسبب لإيجاد إمكانية العلاج؛ ففي عام 1924 سجل العالم **Sydney Haas** حالة لثمانية أطفال تحسنت أعراضهم بعد وضعهم على نظام غذائي من الموز مع استبعاد السكريات والنشويات .

وللمصادفة أثر في معرفة أن القمح يسبب هذا المرض، فقد ربط العالم **Willem Kare Dick** الهولندي نقص معدل المراضة لهؤلاء الفئة المصابة بالداء البطني خلال زمن الحروب ونقص مصادر القمح، ونشر بحثه عام 1941، ولم تؤخذ نتائجه بالحسبان حتى العام 1950؛ حيث بيَّن عن دور دقيق القمح والشيلم في الإمراضية، وأن إزالة هذه الحبوب من النظام الغذائي أدى إلى تقليل الأعراض، وأن إعادة تقديمها أدى إلى عودة الأعراض.



صورة (2):العالم Willem

تم تقديم الخزعة كعامل تشخيصي للداء الزلاقي، وقد تمت الإضاءة على تسطح المخاطية من قبل العالم **Paully** في عام 1954 .[7]

وقد ظهرت أضداد الترانس غلوتاميناز في العام 1997 عندما عرف العالم Dieterich الترانس غلوتاميناز النسيجي كعامل مستضد في الداء الزلاقي .[8]

وفي العام 1970 نشرت الجمعية الأوروبية لأمراض الهضم والتغذية ESPGHAN المعايير التشخيصية للداء الزلاقي لأول مرة .[9]

وفي عام 2012 وضعت الجمعيتان الأوروبية والأمريكية لأمراض الهضم والكبد والتغذية بروتوكولاً لتشخيص الداء الزلاقي حيث تم الاعتماد عليه حتى الآن .[10]

ثالثاً- الوبائيات EPIDERMOLOGY:

مع تقدم الاختبارات المسحية للداء الزلاقي فإنه أصبح من الممكن أن نبين أن الداء الزلاقي هو حالة متكررة تؤثر في الأطفال والبالغين على حد سواءه وفي دراسات أُجريت على المجتمع الأوروبي بينت أن نسبة انتشاره تقارب وسطياً 1% أقلها في ألمانيا بنسبة 0.3% وأكثرها في فنلندا بنسبة 2.4%.[11]

كذلك يعد الداء الزلاقي شائعاً في البلدان خارج أوروبا ولاسيما في الولايات المتحدة الأمريكية، وأمريكا الجنوبية، والشرق الأوسط، والهند الشمالية ،وشمال أفريقيا، حيث تم تسجيل أعلى معدل لدى المجتمع الصحراوي الذي بلغ حوالي 5.66%.

وتحديداً فإن الدراسات المجراة في الشرق الأوسط بينت أن أشيع المناطق انتشاراً عربياً في المملكة العربية السعودية بنسبة 3.2%، وأقلها في تونس بنسبة 0.1%، أما في سورية فلايوجد دراسات إحصائية معتمدة حتى الآن تحدد نسبة الانتشار بدقة .[12]

كذلك تعد اليابان والصين من أندر المناطق انتشاراً للداء الزلاقي .

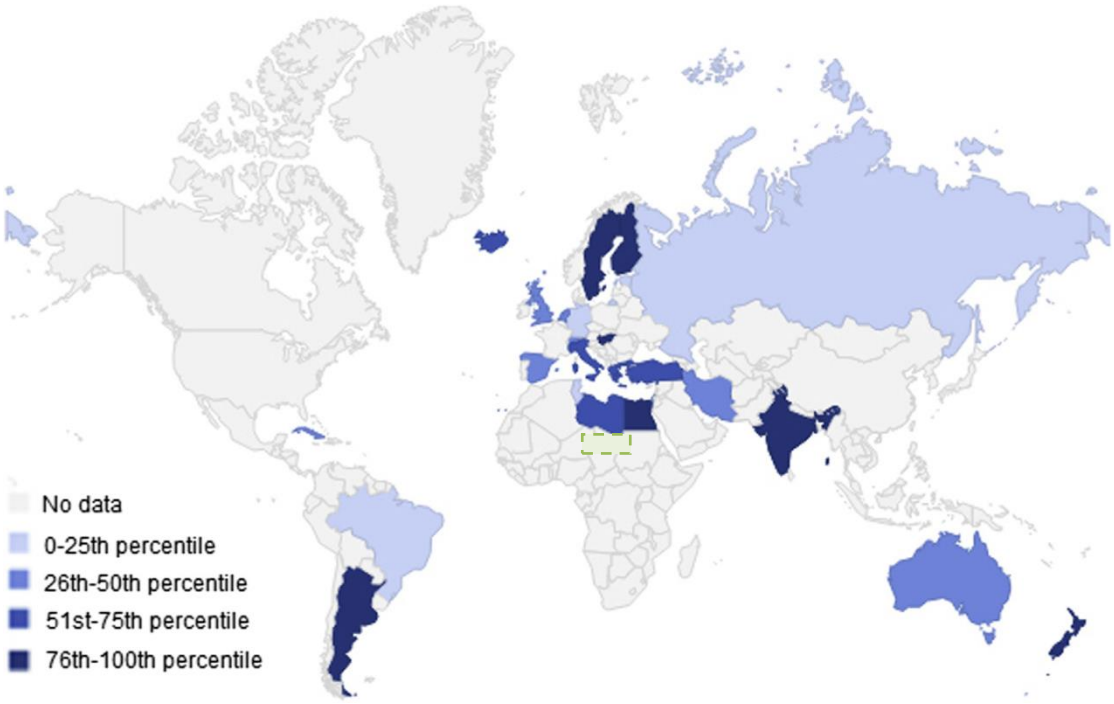
يفسر هذا التباين بنسب الانتشار حول العالم بعوامل عدة منها :

- معدل تكرار نمط ال HLA ضمن المجتمع.
- تركيز الغلياذين في الأغذية واعتماد بعض المجتمعات على القمح ومشتقاته أكثر من الأرز المعتمد عليه في المجتمعات قليلة النسبة، وكذلك تركيبات حليب الأطفال المحتوية عليه .
- تنوع وسائل جمع المعطيات وإجراء الخزعات.

شكل (1): وبائيات الداء الزلاقي[11]

جرى تقسيم مجموعات الانتشار لأربع مجموعات تتراوح من المجال من 0 حتى 25% إلى المجال من 76 حتى 100%، كما أن النسب العليا والدنيا تتضمن بلداناً مع مجموع انتشار عالمياً يتراوح من 0.2% إلى 0.4% ومن 0.9% إلى 2.4%.

الأهمية التشخيصية لارتفاع مستويات أضداد ترانس غلوتاميناز في الداء الزلاقي دون الحاجة لإجراء خزعة أمعاء. العيسى



رابعاً – الثقافة والناحية الاجتماعية SOCIAL and CULTURE :

عدَّ كثير من المنظمات الخاصة بالداء الزلاقي **شهر أيار** شهر الداء الزلاقي [13]. أما الولايات المتحدة فهي تدعم اليوم **الثالث عشر من أيلول** للداء الزلاقي منذ العام 2011(وهو يوم ميلاد العالمِ Samuel Gee).

خامساً– الآلية الإمراضية : PATHOGENESIS

لكي نفهم الداء الزلاقي بدقة لابد من البدء بتعريف مفاهيم أساسية مهمة، والبنية التشريحية والنسيجية للمعي الدقيق مكان تأثير الداء الزلاقي الأساسي، والعوامل المؤثرة مباشرة في الإمراضية .

1.مفاهيم أساسية:[13]

* **البرولامينات:** Prolamins

هي مجموعة من البروتينات التخزينية للنباتات، التي تمتلك محتوى عالياً من الحمض الأميني البرولينِ proline وهي موجودة أساساً ضمن الحبوب، حيث يطلق مثلاً على برولامين القمح اسم الغلياداين Gliadin، أما برولامين الشعير فيدعى الهوردئين Hordein، ويوضح الجدول الآتي البرولامين الخاص بكل نوع من الحبوب ونباتات الفصيلة النجيلية Gramineae:

جدول (2): الحبوب والبرولامينات الخاصة بها .[13]

الحبوب	البرولامين
القمح Wheat	الغلياداين Gliadin
الشعير Barley	الهوردئين Hordein
الشيلم Rye	السيكالين Secalin
الذرة Corn	زين Zein
السورغوم Sorghum	كافيرين Cafirin
الشوفان Oats	أفينين Avenin

***الغلياداين** : Gliadin

هو نوع من البرولامين الخاص بالقمح ، حيث يشكل مع الغلوتينين Glutenine :غلوتين القمح Gluten (الذي يكون ضرورياً لارتفاع العجين خلال الخبز).

يتكون الغليادين بدوره من محتوى عالٍ من الحمضين الأمينين :الغلوتامين Glutamine والبرولين Proline.

وللغليادين انحلالية ضعيفة بالماء، ولكنه ينحل جيداً في الكحول بنسبة 70–80%.

2.لمحة عن البنية التشريحية والنسيجية للمعي الدقيق :[15]

تشريحياً:يعد المعي الدقيق عضواً أنبوبياً ملتفاً يمتد من البواب حتى الدسام الدقاقي الأعوري ، محتلاً الأجزاء السفلية والمركزية لجوف البطن، وغالباً مايكون محاطاً بالأمعاء الغليظة.

تقسم الأمعاء الدقيقة إلى ثلاث قطع: العفج Duodenum ، والصائم Jejunum، واللفائفي (الدقاق) Ilium. يبلغ متوسط طول الأمعاء الدقيقة لدى الوليد حوالي (250–300)سم ويزداد حتى يصل (600–800) سم عند البالغ. يتضاءل القطر الداخلي للمعي الدقيق من منشأه وحتى نهايته .

يؤلف العفج أول 25 سنتمتراً من المعي الدقيق لدى البالغين. حيث ينقسم الطول الباقي إلى الجزء القريب الذي يشكل خمسي المسافة (الصائم)، والجزء البعيد الذي يشكل ثلاثة أخماس المسافة (اللفائفي) . تعد منطقة الوصل بين اللفائفي والأعور منطقة اعتباطية؛ لأنه لا يوجد فروقات تشريحية عيانية أو نسيجية بين هاتين القطعتين .

يعد العفج جزءاً خلف البريتوان retroperitoneal وينقسم لأربع قطع:

الجزء الأول: الذي يبدأ عند البواب وينتهي عند مستوى عنق المرارة، وهو الجزء المشار إليه ببصلة العفج .

الجزء الثاني : عادة مايُشار إليه بالجزء النازل؛ حيث ينزل من مستوى عنق المرارة وعلى طول الجزء الجانبي الأيمن للعمود الفقري إلى مستوى الفقرة القطنية الثالثة .

الجزء الثالث: وهو الجزء الأفقي، الذي يعبر الحافة السفلية إلى الفقرة القطنية الثالثة ماراً من الأيمن إلى الأيسر مع ميلان خفيف للأعلى متوضعاً تماماً أسفل منشأ الشريان المساريقي السفلي أمام الأبهر .

الجزء الرابع : يبدأ اتجاهه الصاعد مباشرة إلى أيسر الأبهر أعلى مستوى الفقرة القطنية الثانية؛ حيث يصنع دورة بطنية (الطية العفجية الصائمية أو رباط Treitz).

نسيجياً: Histology

يتكون الجدار المعوي من أربع طبقات، يتم ترتيبها من الخارج للداخل وفق الآتي :

1- المصلية أو الغلالة Serosa or Adventutia.

2- العضلية بالخاصة The muscularis propria .

3- تحت المخاطية Submucosa .

4- المخاطية Mucosa .

تقسم المخاطية بدورها ثلاث طبقات أيضاً من الخارج إلى الداخل :

1- العضلية المخاطية Muscularis mucosa.

2- الصفيحة الخاصة Lamina propria .

3- طبقة الخلايا الظهارية Epithelial cell layer.

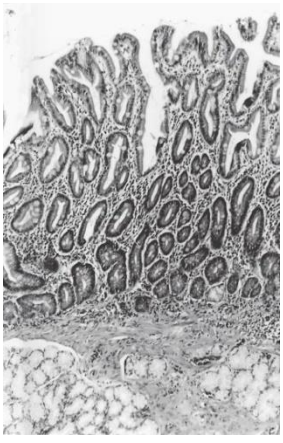
يصيب الداء الزلاقي الطبقة المخاطية بالخاصة في حين أن تأثيره يكون ضئيلاً جداً في باقي الطبقات؛ لذلك سنتحدث بالتفصيل عن البنية الطبعيية للمخاطية:

تقع **طبقة العضلية المخاطية** بالقرب من الطبقة تحت المخاطية، وهي التي تتألف من خلايا عضلية ملساء خارجية طولانية وأخرى داخلية دائرية، وهي طبقة رقيقة؛ حيث تتشكل بثخانةٍ تتراوح من ثلاث لعشر خلايا .

وفوق الطبقة العضلية المخاطية تقع **الصفيحة الخاصة** التي تعطي البنية الداعمة للغشاء القاعدي للظهارة ، حيث تتألف من طبقة رقيقة من النسيج الضام، وهي تحيط بالخبايا crypts ، وتمتد حتى الزغابات المعوية. وتكون غنية بالشرينات، والأوردة، والليفات العصبية، والأوعية اللمفاوية ومولدات الليف fibroblasts، وكذلك مختلف أنواع الخلايا المتضمنة الخلايا اللمفاوية، والبالعات، والحمضات، والخلايا البدينة والمعتدلات .

تكون المخاطية ثخينة وموعّاة بشدة في القسم القريب من المعي وأقل ثخانة وتوعية في القسم البعيد .

يتكون سطح الأمعاء الدقيقة من ملايين النتوءات، تشبه الأصابع أو الشكل الورقي leaf like التي تشكل مايسمى بالزغابات المعوية villi التي تبطنها وتكون موعّاة بشدة ، شكل (2)



شكل (2) : البنية النسيجية للزغابة العفجية

وهذه الزغابات تتبارز بارتفاع حوال 0.5–1.5 mm ضمن اللمعة معطية إياها مظهراً وملمساً مخملياً، وهذا الارتفاع يتناقص بازدياد من العفج حتى اللفائفي، تحتوي كل زغابة على شُرَيّن ووريد مركزي .

تكون الخلايا الظهارية المبطنة للمعي الدقيق مستمرة، لكن تكوين الخلايا يختلف مابين الزغابات والخبيئات، حيث تتكون الخبيئات أساساً من خلايا ظهارية أسطوانية غير مميزة، أما في الزغابات فتستبدل هذه الخلايا بالخلايا المعوية الناضجة.كما تتجدد هذه الخلايا الظهارية كل خمسة لسبعة أيام؛ لذلك يحدث نشاط انقسامي كثيف ضمن الخبيئات حيث إن الخلايا الجذعية Stem cells المسؤولة عن الانقسام تقع بالقرب من قاعدة الخبيئات التي تنقسم لتعطي خلايا جذعية إضافية وتتوالى سلسلة الانقسامات حتى نصل للخلايا النهائية التي تهاجر وتتوضع ضمن ظهارة الزغابات.

3–العوامل المؤثرة في إمراضية الداء الزلاقي :

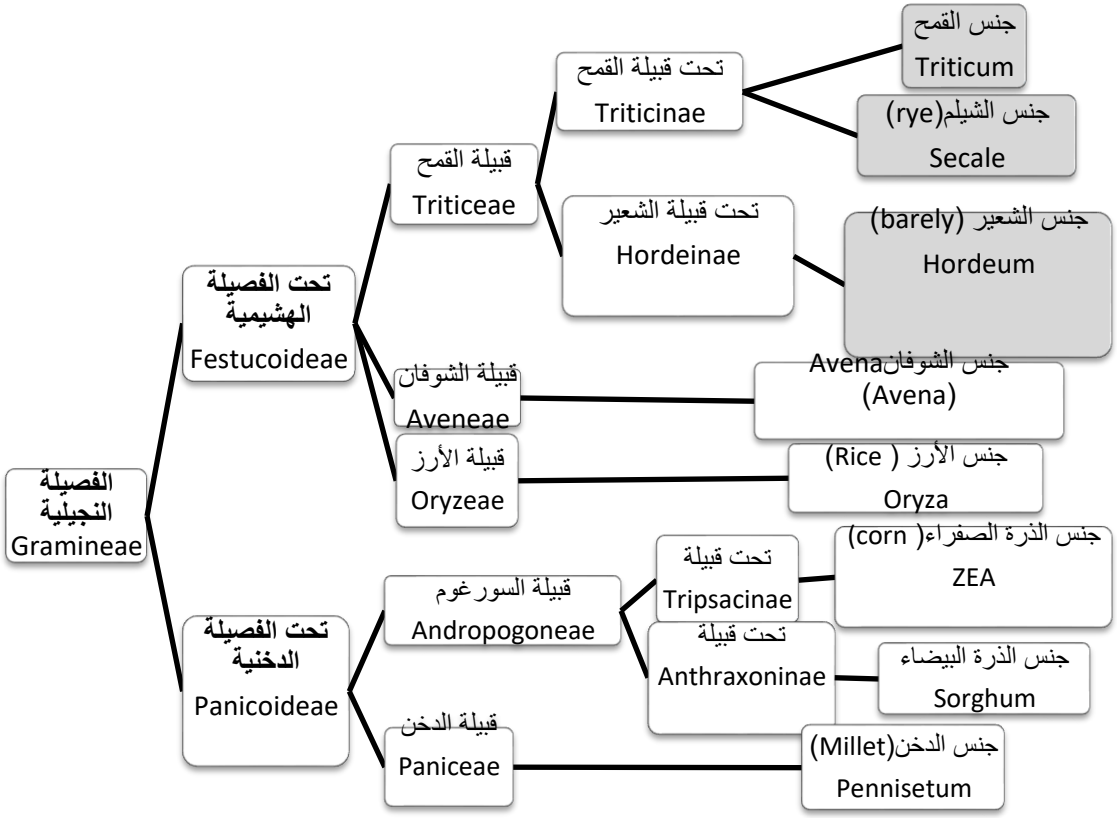
أولاً: العوامل البيئية (ENVIROMENTAL FACTORS) :

أ–بروتينات الحبوب Cereal proteins :

من المتفق عليه أن التفاعل بين بروتينات الحبوب غير المنحلة بالماء مع مخاطية الأمعاء الدقيقة لدى الأفراد المؤهبين وراثياً هو الحدث المركزي في إمراضية الداء الزلاقي .حيث يعد كل من القمح والشعير والشيلم من الحبوب المسببة لهذا المرض، بخلاف الأرز والذرة وباقي حبوب الفصيلة النجيلية الموضحة بالمخطط (1) التي يمكن أن تستخدم كبدائل في حمية الداء الزلاقي ، أما الشوفان فلا زال موضع جدال، ويشك بسميته لأنه غالباً مايتحمله المرضى تبعاً للكمية المنخفضة من البرولامينات السامة لأنه

يجب ألّا تتجاوز الكمية المتناولة خلال اليوم 40–60 غرام .[14]كذلك فقد تتلوث حبوب الشوفان بالقمح في حال زراعته قريباً منه .

مخطط(1):العلاقة التصنيفية للحبوب الرئيسية ،الأجناس المظللة تُعد سمية بالنسبة إلى الداءالزلاقي[14].



يتصف الغلياذين الداخل في تركيب غلوتين القمح بتركيب فريد ويكون غنياً بالغلوتامين والبرولين ، اللذين يعطيانه خصائص مستضدية؛ فهما قادران على ربط جزيئات ال HLA الصف الثاني ، كذلك فهما مقاومان لهضم أنزيمات اللمعة والحافة المشرشرة .

إن التدرك الكامل للغلياديناتإلى حموض أمينية وحيدة يمنع سميتها، في حين أن هضمها بوساطة الببسين والتربسين يوّلد ببتيدات سامة. تم تعريف سلسلتين قليلتي الببتيد من النمط ألفا مؤخراً هما (31-49) و (51-70) فقد تسببان تسطح المخاطية ،كما أظهر الببتيد (35-70) قدرته على تنشيط HLA-DQ2 .

ب – العوامل البيئية الأخرى: Other Enviromental Factors

لوحظت تغيرات واضحة في نسب حدوث الداء الزلاقي باختلاف المكان والزمان، وهذا ما يدل على تأثير عوامل بيئية مختلفة في هذا المرض.

!! من هذه العوامل التغيرات في العادات الغذائية للأطفال ، وخاصة في السنة الأولى من العمر حيث بينت دراسة سويدية[16] قد أُجريت في التسعينيات وجود علاقة واضحة بين العادات الغذائية وطريقة إدخال الغلوتين وزيادة خطر حدوث الداء الزلاقي تبعاً لكمية الغلوتين وزمن بدء الإدخال ، بشكل متناقض مع الأطفال الذين كانوا على الإرضاع الوالدي مع الإدخال التدريجي للغلوتين . ولكن الدراسات اللاحقة لم تؤكد الأثر الوقائي للإرضاع الوالدي[17] وكذلك لم تحدد العمر الأفضل للبدء بالغلوتين . ومازال البحث جارياً على النمط الغذائي الأسلم لتخفيف حدة الداء الزلاقي .

!! كذلك تتدخل العوامل الإنتانية في إمراضية الداء الزلاقي كعوامل بيئية ،فقد تم اقتراح العامل الفيروسي كعامل مؤهب للمرض إذ إن العوامل الإنتانية عموماً تُسهم في زيادة نفوذية الأمعاء فتزيد بذلك من اختراق المستضد، كذلك تدفع الجهاز المناعي للاستجابة عن طريق الخلايا التائية المساعدة . ويبدو فيروس الروتا مرشحاً جيداً لهذه الفرضية، فقد لوحظ ترافقه مع خطر أعلى لحدوث الداء الزلاقي .[18]

◄إنه من المهم أيضاً معرفة التأثير الحاصل في حالة الداء الزلاقي على فلورا الأمعاء الدقيقة المسماة بال Microbiota في حال حصول استبدالٍ كميٍ و/أو كيفيٍ فيها ، الذي قد يسبق حدوث الداء الزلاقي،

أو يعزز من هذا الحدوث ويزيد من شدة الأعراض .فقد أظهر تقييم هذه العضويات لدى مرضى الداء الزلاقي استبدالاً مهماً فيها خاصة في الحالات المعندة على العلاج بالحمية المطلقة ،حيث أظهرت الخزعات العفجية لدى مرضى الداء الزلاقي زيادة واضحة في العنقوديات المذهبة Staphylococcus والجراثيم العصوانية الهشة Bacteroids fragilis مع نقص تال للبكتيريا المفيدة Bifidobacterium المسماة بال Probiotics (خاصة الطويلة Longum) والعصيات اللبنية Lactobacillus مقارنة بالخزعات لدى المرضى غير الزلاقيين، ولنقص هذه العضيات انعكاس مهم على نقص تشكيل الحموض الدسمة قصيرة السلسلة ذات التأثير المعاكس للحدثية الالتهابية في مخاطية الأمعاء، والذي يزيد من وجود المخاط بوصفه عاملاً دفاعياً؛ لذلك فمن المهم البدء بالمعالجة بكل من المغذيات Prebiotics والعضويات المفيدة Probiotics في حالة الداء الزلاقي (مثلاً Bifidobacterium Longum ES1 التي تقلل من إنتاج الخلايا اللمفاوية T والواسمات الالتهابية مثل TNF-ALPHA).

حتى الآن ليس معروفاً إن كان استبدال هذه العضويات هو من العوامل المطلقة لحالة الداء الزلاقي أو أن إطلاق العوامل الالتهابية بسبب حدوث الداء الزلاقي يفعل استبدالها . [19]

ثانياً: العوامل الوراثية GENETIC MARKARS:

على الرغم من النمط الوراثي للداء الزلاقي غير معروف بدقة لكنه من المعروف أنه من العوامل المؤهبة لحدوثه. لأن الدراسات المجراة على العائلات المتأثرة بالمرض أكدت دور العامل الوراثي في بدء المرض وتطوره، وعموماً فإن نسبة حدوث المرض لدى التوائم أحاديي البيضة الملقحة قد بلغت 75-86% في حين أن ثنائيي البيضة الملقحة كانت النسبة لديهم 50%.أما الأشقاء فكانت نسبتهم 30%، وأقارب الدرجة الأولى 10%، كذلك وجدت نسبة عالية من الترافق بين الداء الزلاقي والأمراض الوراثية الأخرى، كالداء السكري من النمط الأول . [20]

تشكل منطقة مستضد الكريات البيض البشري HLAregion (معقد التوافق النسيجي لدى البشر MHC)التي تتوضع على الذراع القصير للصبغي السادس، والتي تشكل العامل الوراثي الأكثر أهمية للداء الزلاقي لأكثر من 50% تقريباً من الحالات الوراثية، لقد تم إثبات أن أكثر من 90% من الحالات يحملون النمط المورثي HLA–DQ2 المشفرة بأليلات HLA A1*0501–HLA B1*0201 ومن باقي المرضى الذين لايحملون النمط HLA DQ2 معظمهم يحمل HLADQ8 المشفرة بأليلات HLA HLA DQB1*0302–DQA1*0301.

ومع ذلك يجب أن يكون واضحاً أن هذه الأليلات ضرورية ولكنها ليست كافية لإمكانية حدوث هذا المرض، فقد ثبت وجودها لدى 25–30% من الجمهرة العامة .

إضافةً إلى وجود عدد من المورثات تنتمي إلى None HLA genes التي تقع على الذراع الطويل للصبغي الخامس ، ومن هذه الجينات ماله علاقة بالجزيء CTLA–4 جين الميوزين ومناطق أخرى تشفر IL–2/21. ويبقى هذا الموضوع مثيراً للجدل، ولكن مما لاشك فيه أن الداء الزلاقي حالة متعددة الجينات . [21]

وبعد الانتهاء من المفاهيم الأساسية للآلية الإمراضية واللمحة التشريحية والنسيجية والعوامل المؤثرة على الإمراضية يمكننا الدخول في الآلية الإمراضية للداء الزلاقي المعرف سابقاً بأنه اعتلال معوي مزمن متواسط بالمناعة يصيب الأمعاء الدقيقة مؤدياً لحدوث تغيرات نسيجية مهمة في مخاطية الأمعاء قد تصل للضمور الزغابي الكامل، بعد التعرض للغلوتين الغذائي والبروتينات المتعلقة به لدى الأفراد المؤهبين وراثياً.[1]

تتمحور الآلية الإمراضية حول أربعة محاور رئيسية، سنتحدث عنها بالتفصيل :

1- مقاومة الغليادين للأنزيمات داخل للمعة.

2- تنشيط الجهاز المناعي الفطري

3- الاستجابة المناعية المكتسبة وتفعيل الخلايا T

4- إنتاج الستوكينات المحرك الأساسي للحدثية الالتهابية.

أولاً- مقاومة الغليادين للأنزيمات داخل اللمعة والطريق داخل الظهارة:

Gliadin Resistance to Enzymes and Passage through the Epithelium

تظهر الغلياديناتمقاومة غير اعتيادية للأنزيمات المعدية المعوية بسبب المحتوى العالي من الغلوتامين والبرولين، حيث يتظاهر ذلك بنقص نشاط أنزيم البروليل ببتيداز الداخلي Endoprolyl peptidase المعدي، والأنزيمات البنكرياسية والحافة المشرشرة البشروية، وهذا ما يمنع التصدي الكافي الأنزيمي للغلوتين .وحتى الآن ليس من الواضح لدينا ما إذا كان هنالك عيب في النفوذية المعوية لدى مرضى الداء الزلاقي .[22]

ثانياً- تنشيط الجهاز المناعي الأساسي(الفطري):

Activation of the Innate Immune System

يمتلك الغليادين القدرة على تنشيط كلٍ من جهاز المناعة بنوعيه الفطري والمكتسب لدى مرضى الداء الزلاقي .وفي الحقيقة يوجد دليل على أن الغليادين يحتوي على أجزاءٍ ببتدية غير خاضعة للسيطرة

المناعية (مثل ببتيد الحمض الأميني 31–43 للغليادين A)المقاومة للهضم المعدي والبنكرياسي والتي تنشط البدء بالاستجابة المناعية الفطرية في مخاطية أمعاء مرضى الزلاقي،وهذا ما يفعل إنتاج الإنترلوكين 15 (IL15)بوساطة البالعات Macrophages الموجودة في الصفيحة الخاصة الذي يحرض النشاط المقدم للمستضد للخلايا المتغصنة Dendritic cells وبذلك تتحرض الاستجابة المناعية المكتسبة .

لقد توضح في السنوات الأخيرة وجود تفعيل جوهري في خلايا الداء الزلاقي (المعوية وصانعات الليف) لطريق(EGFR–ERK)(الأنزيمات المنظمة للإشارة خارج الخلوية – مستقبلات العامل المنمي الغشائي) التي يمكن عدُّها عاملاً مؤهباً للتأثير الضار للغليادينات . وأكثر من ذلك فإن الدراسات الوراثية أظهرت ارتباطاً بين المورثات متعددة الأشكال الضرورية في تشكيل الأكتين والتصاق الخلايا ، حيث تبين وجود استبدالٍ جوهريٍ للشكل والهيكل الأكتيني في الداء الزلاقي .[3]

ثالثاً– الاستجابة المناعية المكتسبة (تنشيط خلايا (+CD4)T في الصفيحة الخاصة):

The Adaptive Immune Response

(CD4=T–cell Activation in the Lamina Propria)

إن تنشيط خلايا T ضمن الصفيحة الخاصة هو واحد من مفاتيح الآلية الإمراضية للداء الزلاقي الذي يتم تقديمه بوساطة جزيئات معقد التوافق النسيجي الصف الثاني HLADQ2–HLADQ8 . وبما أن بروتينات الغلوتين تحتوي على عدد كبير من الببتيدات القادرة على تنشيط الخلايا T، التي تنشط بدورها أنزيم الترانس غلوتاميناز النسيجي النمط الثاني المستضد الذاتي في الداء الزلاقي وفي هذه الحالة يتشكل معقد (غليادين – ترانس غلوتاميناز)الذي يزيد ألفة الربط بين الغليادينات وال HLADQ2–DQ8، وهذا

يؤدي إلى تفعيل نوعي وأكثر دقة للخلايا التائية +T CD4؛ فحجر الأساس هنا هو التأثير المتبادل بين: (الغليادين–أنزيم ترانس غلوتاميناز– HLADQ2–DQ8–مستقبلات الخلايا T) ، وحتى الآن لم يكتشف كيف أن مستقبلات الخلايا T تتفاعل وتختار معقد (غليادين –HLA).[3]

رابعاً– إنتاج الستوكينات: Cytokine Production

والخلايا اللمفاوية داخل الظهارة IntraEpithelial cells

تعد السيتوكينات المحرك الأساسي للحدثية الالتهابية، فقد تم وصف نموذج السيتوكينات المنتجة بعد تفعيل الخلايا T بوساطة الغليادين من خلال سيطرة الخلاياة التائية المساعدة 1 ووجود الإنترفيرون غاما، ويتم دعمها بالمستويات العالية من سيتوكينات المناعة الفطرية مثل IL–15 والنمط الأول من الإنترفيرون .

⇦ IL–15:

ينتج تعبيراً كبيراً للمستقبلات شبيهة الخلايا القاتلة الطبيعية NK على الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة(IELs) وهذا ما يحسن الأثر القاتل للخلايا، كما أنه يحفز تكاثرها بسبب تأثيره المضاد للموت الخلوي المبرمج على هذه الخلايا .حيث تتركب الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة أساساً من :

1– الخلايا المستقبلة ألفا وبيتا TCR alpha/beta CD8+ CELLS .

2– الخلايا المستقبلة غاما دلتا TCR gamma/delta+cells .

3– الخلايا الشبيهة بالقاتلات الطبيعية NK like cells .

تشكل كثافة هذه الخلايا المتزايدة وخصوصاً ركيزة غاما / دلتا الأساس في الداء الزلاقي .

كذلك تتدخل هذه الخلايا بالاستجابة المناعية الفطرية، وهذا يحدث ضمن الظهارة المعوية لدى مرضى الداء الزلاقي حيث يتم التعبير عن معقد التوافق النسيجي الصف الأول MHC class1–

HLA E وهذا المعقد جزء من الاستجابة المناعية للشدة الحاصلة بسبب الغلوتين، وهذا ما يشكل روابط مع مستقبلات الخلايا الشبيهة بالقاتلة التي تظهر ضمن الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة، وهذه العملية تنظم بوساطة IL-15 .

وفي دراسات لاحقة تبين إمكانية تعرف الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة +CD8 مباشرةً على ببتيدات الغليادين .

تنتج هذه الخلايا الأنزيم الثاقب الحبيبي Perforin granzyme الذي يمكن أن يشكل ثقوباً في الغشاء الهدف والذي يُسهم في تدمير الخلية المعوية .[23]

⇦IL-21:

يؤدي هذا النمط من الإنترلوكينات دوراً مهماً في: إنتاج الإنترفيرون غاما، وفرط التنسج، وكذلك الحفاظ على القاتلات الطبيعية والخلايا +CD8 كما يكون له دور مهم في الضمور الزغابي .[24]

⇦IL-17 :

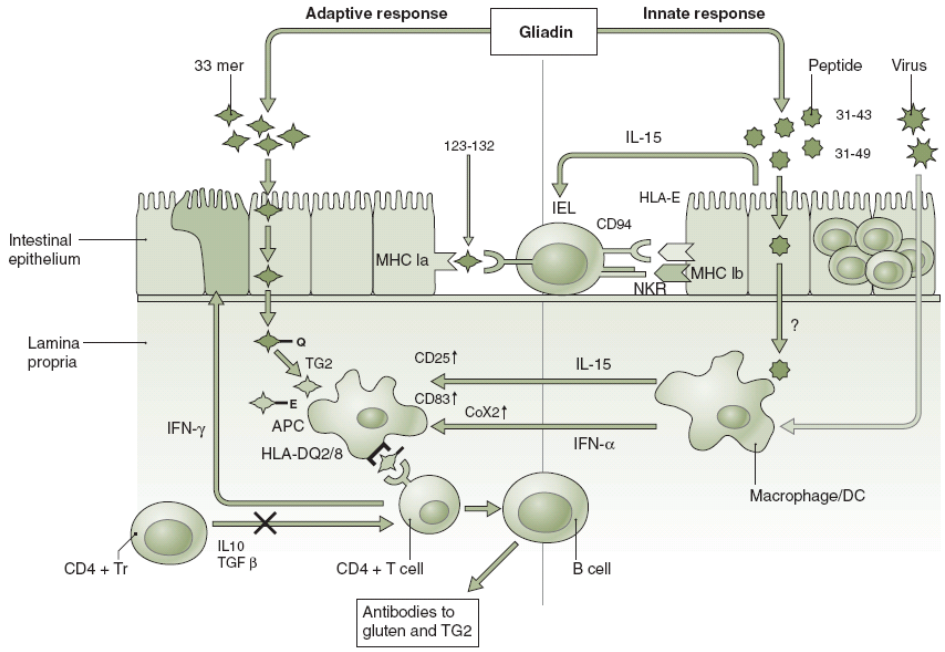
كذلك سجل هذا الإنترلوكين دوراً مهماً في الداء الزلاقي بما يزيد من الحدثية الالتهابية .

⇦IL -10:

السيتوكين الكابت والمنظم للمناعة الذي يكون زائداً أيضاً في الداء الزلاقي، ولكن دوره ليس كافياً ليعاكس تأثير الاستجابة المناعية والإنترفيرون غاما .[25]

والشكل الآتي يوضح الآلية الإمراضية للداء الزلاقي على نحوٍ مفصل :

شكل (3) : إمراضية الداء الزلاقي [3]



وأخيراً:[14]

ونتيجة لجميع الآليات المناعية المذكورة سابقاً نتوصل للشكل النهائي للتظاهرات النسيجية للداء الزلاقي :

1-خسارة البنية الطبيعية للزغابات:[14]

مع مايتراوح من تسطح إلى غياب كامل (ضمور شديد) مع فرط تنسج الخبيئات ، مع تناقص واضح بسطح الامتصاص المتوفر المخصص للهضم والامتصاص . وفي الواقع فإن مخاطية الداء الزلاقي تنتج مايعادل ست مرات ماينتجه المعي الطبيعي ، بينما تكون دورة الخلية في نصفها تبعاً للتحطم الباكر للمخاطية ويكمن هذا التأثير الضموري على الزغابات بسبب التأثير السام المباشر على الخلايا المعوية الناضجة، وهذا ما يجعلها رقيقة قبل نضجها في لمعة المعي مع حدوث زيادة تعويضية في الخلايا المعوية للخبيئات.

2 –استيدال الخلايا المعوية : [14]

التي تصبح مكعبةً أو مسطحةً أكثر من أن تكون أسطوانية مع سيتوبلاسما أسسية بشكل أكبر نتيجة لغناها بال RNA، وبذلك تستبدل القطبية القاعدية للنواة .مع زيادة واضحة في التوعية وظهور عدد كبير من الجسيمات الحالة lysosomes . كذلك تبدو الشبكة الهيولية الداخلية قليلة مما يؤدي لقلة اصطناع الأنزيمات الهاضمة متضمنة الداي سكاريداز Disaccharidase والببتيداز Peptidase .

3– زيادة نفوذية الحاجز المخاطي : [14]

تبعاً للشذوذات البنيوية للوصل المتين .

4–التهاب كثيف ضمن الصفيحة الخاصة والظهارة : [14]

حيث يكون عدد الخلايا ضمن الصفيحة الخاصة أكبر ضمن الطريق المصاب بالمرض وتتألف الخلايا المرتشح بها أساساً من الخلايا البلازمية واللمفاويات مع مايتراوح من 2–6 مرات من الخلايا المنتجة للأضداد IgG,IgM,IgA .كما تشارك الخلايا البيضاء متعددة الأشكال، والحمضات، والخلايا البدينة، والخلايا اللمفاوية داخل الظهارة. مع ملاحظة أن الزيادة في هذه الخلايا غير كافية وحدها لوضع التشخيص النسيجي للداء الزلاقي .

سادساً– التظاهرات السريرية : CLINICAL PRESENTATION

تتنوع التظاهرات السريرية للداء الزلاقي بشدة، وحتى الآن لا إجماع في الأدب الطبي على تصنيف واحد للأشكال المرضية .تشيع الأعراض الهضمية لدى الأطفال المشخصين خلال السنتين الأوليتين من العمر، وهو زمن إخال الغلوتين للحمية الغذائية، وقد تأخذ هذه الأعراض شكلاً لا نموذجياً عند الأطفال الأكبر سناً والبالغين، ويعود ذلك إما لتأخير بدء إدخال الحمية بالغلوتين و طول مدة الإرضاع الوالدي لدى بعض المجتمعات، أو للكشف المبكر للمرض تحت السريري بسبب تطور الوسائل الاستقصائية .

يعد النمط النموذجي للداء الزلاقي هو النمط الأكثر معرفة، ويتصف بأعراض هضمية أو خارج هضمية يصيب الأعمار الأقل من سنتين .

أ– التظاهرات الهضمية :

تتظاهر هذه الأعراض بالإسهال المزمن، والتمدد البطني، والألم البطني، والقمه، وخسارة الوزن، والإقياء وتكون هذه الأعراض أكثر حدّةً لدى الأطفال الأصغر سناً، أما الأطفال الأكبر سناً والبالغين فتكون أخف، قد تتظاهر بالإسهال أو الإمساك ، والتمدد البطني شائع في هذه الأعمار، كما يتبارز تأثيرها على كسب الوزن، ويتظاهر عوز المغذيات الدقيقة على نحو أوضح . [26]

ب– التظاهرات خارج الهضمية :

قد يترافق الداء الزلاقي مع تظاهرات خارج هضمية يمكن أن تكون بسبب نقص المغذيات، أو بسبب الطبيعة المناعية الذاتية للمرض.

1– التظاهرات الحاصلة على النمو :

يعد قصر القامة العرض خارج الهضمي الأول الذي تمت ملاحظته سابقاً لأول مرة في أوائل الثمانينيات، فقد وُجد لدى 10% تقريباً من المرضى مع بنية قصيرة بشكل معزول والمجرى لهم خزعة عفجية ضمور زغابي كامل .[27]

2– عوز المغذيات :

وبشكل خاص الكلس، والحديد، والمغنزيوم، ومعقد B متضمناً حمض الفوليك فيتامين K وفيتامين D.

3- التظاهرات الدموية :

يعد فقر الدم بعوز الحديد التظاهر السريري خارج المعوي الأكثر تكراراً لدى كل من الأطفال والبالغين، حيث يشكل معدل انتشار فقر الدم صغير الخلايا المعند على العلاج بالحديد حوالي 8.5% من الحالات . [28]

كذلك قد يترافق مع فقر دم تال لعوز B12 ،نقص الكريات البيض ،نقص الصفيحات وكثرة الصفيحات، واضطرابات التخثر .

4- التظاهرات الجلدية :[3-29]

تتنوع الأعراض الجلدية في الداء الزلاقي، ومنها التهاب الجلد حلئي الشكل Dermatitis Herpetiformis الذي يحتل مكاناً مهماً في قائمة الأعراض الجلدية، وهو طفح حاك متناظر مترافق مع بثرات وعقيدات عند الأدمة ناتجة عن تراكم IGA في الجلد ، معظم هؤلاء المرضى لديهم خزعة أمعاء مرضية، فقد سجل حوالي 60% من الأطفال المصابين بالتهاب الجلد حلئي الشكل ضموراً زغابياً تحت تام، و30% منهم كان لديهم ضمور زغابي جزئي بالخزعة المعوية. كذلك شوهدت الحاصة البقعية كتظاهر للداء الزلاقي، وكما لوحظ لدى بعض المرضى وجود نمشات، والتهاب الجلد المثي، وفرط التقران، وتقرحات الفم .

صورة (3): التهاب الجلد حلئي الشكل.



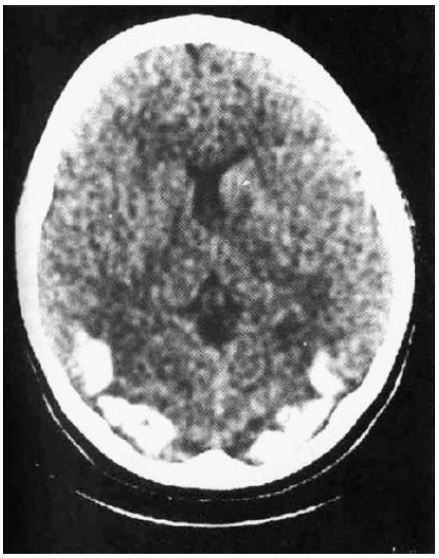
5- التظاهرات الهيكلية : [30]

يعبر عنها بما يسمى باعتلال العظم الاستقلابي Metabolic osteopathy ،يسبب نمطاً من الكسور المرضية، ويمكن أن تعود الكثافة العظمية للشكل الطبيعي بالالتزام بالحمية خالية الغلوتين مع إعاضة الفيتامين D ، كذلك يشاهد الضعف العضلي كتظاهر للداء الزلاقي .

6-التظاهرات العصبية والنفسية : [31]

يؤثر الداء الزلاقي أيضاً في الناحية العصبية والنفسية؛ فهنالك علاقة بين الصرع والداء الزلاقي، وتظهر الأشعة المحورية تكلسات قفوية ثنائية ، كذلك نشاهد مايسمى برنح الغلوتين Gluten Ataxia ،واعتلال الأعصاب المحيطي من النمط المزيل للنخاعين ، واضطرابات المزاج ومنها الذهان .ويمكن أن تتحسن هذه الأعراض بالحمية الخالية من الغلوتين .

شكل(4): طبقي محوري يظهر التكلسات القفوية الجدارية ثنائية الجانب في الطبقات القشرية وتحت القشرية لدى مريض داء زلاقي مع صرع [3].



7- التأثير على الكبد :[32]

لاشك بأن الكبد هو هدف سمية الغلوتين في الداء الزلاقي؛ فيمكن أن يكون ارتفاع معدل ناقلات الأمين المعزول في الدم تظاهراً للداء الزلاقي ، ومن الملاحظ تحسن هذه القيم على الحمية خالية الغلوتين ،كما يترافق الداء الزلاقي مع أمراض الكبد المناعية، مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي .

8- العيوب السنية :[33]

لقد تم وصف درجات مختلفة من الشذوذات السنية لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي، فقد نشاهد نقص تصنعٍ شديداً في ميناء السن، الذي يظهر لدى 30% تقريباً من الأطفال المصابين بالداء الزلاقي غير المعالجين .

9-الأعراض الغدية :[34]

وتشمل فرط نشاط جارات الدرق، ونقص التستوسترون، وقصور الدرق، ونقص الكورتيزون والبدانة .

وقد نلاحظ عند البالغين أعراضاً تتبع لنقص الخصوبة والعقم، وقد يكون العقم غير المفسر هو العرض الوحيد لديهم .[35]

سابعاً- التشخيص : DIAGNOSES

يعتمد تشخيص الداء الزلاقي أساساً على إيجابية التغيرات النسيجية مع التحاليل المصلية النوعية، وشفاء تام للأعراض، وعودة التحاليل المصلية والبنية النسيجية للطبيعي عند الالتزام بالحمية الصارمة الخالية من الغلوتين .

يبدأ التفكير بالداء الزلاقي عند وضع الشك السريري لحدوثه لدى المرضى ، كذلك لدى مجموعات معينة من المرضى حتى من دون وجود هذا الشك السريري .

يبين الجدول الآتي المجموعات التي يتوجب استقصاؤها للداء الزلاقي :[3]

جدول (3) : مجموعات الشك بالداء الزلاقي.[3]

التظاهرات خارج الهضمية	الأمراض المرافقة ومجموعات الخطورة
فقر دم غير مفسر	السكري نمط أول المعتمد على الأنسولين
قصر قامة	اعتلالات الغدد الصماوية المناعية الذاتية
التهاب فم قلاعي	عوز IGA
عسر تصنع الميناء	اضطرابات النسيج الضام
العقم	متلازمة داون
الرنح	متلازمة تورنر
اعتلال الأعصاب المتعدد	الأقارب درجة أولى
نوب الصرع المعندة	
فرط ناقلات أمين الدم	
هشاشية العظام	
الحاصة	

وبعد تحديد الأشخاص الواجب إخضاعهم للاستقصاءات ووضع الشك السريري المناسب، سنبين هذه الاستقصاءات :

أولاً- الاستقصاءات غير النوعية :

1- الفحوص الدموية: يحدث فقر الدم في الداء الزلاقي على نحوٍ تال لعوز المغذيات .

كذلك قد يحدث نقص في الزنك والمغنزيوم وحديد المصل والشوارد كالبوتاسيوم في حال المرض الشديد ، أما بروتينات المصل فتكون غالباً طبيعية ما لم يحدث سوء تغذية شديد أو اعتلال معوي مضيع للبروتين مرافق .

2- فحص البراز : حيث يتم التحري عن كمية براز 72 ساعة، ويزداد بازدياد المناطق المعوية المصابة.[43]

3- الدراسة الشعاعية : قد تظهر الصور الظليلة بالباريوم توسعاً بالأمعاء مع ثخانة خفيفة في الطيات المخاطية، مع علامات داخل اللمعة لسوء الامتصاص من تقطع للباريوم .[43]

ثانياً- الاستقصاءات النوعية :

1- التحاليل المصلية :

وتتضمن الأضداد الخاصة بالداء الزلاقي :

أ. الأضداد المناعية الذاتية ضد أنزيم ناقل الغلوتامين النمط الثاني النسيجي (. tTG-IgA) حيث سيتم تفصيلها لاحقاً.

ب. أضداد الإندوميزيوم anti-EMAIgA :الأضداد الموجهة ضمن الإندوميزيوم (غمد الليف العضلي)والذي هو بروتين النسيج الضام الذي يكون ضمن الليفات العضلية في الخلايا العضلية الملساء للطريق الهضمي المعدي المعوي .

ج. أضداد الغليادين منزوع الأميد anti DGP–IgA, IgG:

المتشكلة بعد التعرض للغليادين ،واستخدامها له دور حيوي في تشخيص الداء الزلاقي، ولاسيما لدى الأطفال تحت السنتين ،كذلك في حالات عوز IgA الكلي فلأضداد الغليادين منزوع الأميد IgG قيمة تشخيصية أكبر من باقي أضداد ال IgG النوعية الأخرى .[36]

د. أضداد الغليادين التقليدية anti AGA–IgA,IgG :وتكون ذات أهمية أقل من أضداد الغليادين منزوع الأميد .[36]

من الإلزامي أن يتم فحص أضداد IgA الكلية، ولاسيما عندما تكشف التحاليل المخبرية سلبية لأضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية .

وأخيراً هناك اختبارات أضداد أخرى هي أضداد الشبكين Reticulin ذات النوعية العالية، ولكن حساسيتها منخفضة؛ لذلك أصبح استخدامها قليلاً حالياً .

2– تنميط مستضدات الكريات البيض البشري : HLA

يترافق الداء الزلاقي مع بعض أليلات ال HLA الخاصة التي تسمى HLADQ2 (90% من الحالات تقريباً) و HLA DQ8(في 5% من الحالات تقريباً) .

إضافةً إلى وجود عدد من المورثات تنتمي إلى None HLA genes التي تقع على الذراع الطويل للصبغي الخامس، ومن هذه الجينات ماله علاقة بالجزيء CTLA–4 جين الميوزين ومناطق أخرى تشفر IL–2/21. ويبقى هذا الموضوع مثيراً للجدل، ولكن ممالاشك فيه أن الداء الزلاقي حالة متعددة الجينات.[21]

يكون هنالك لدى أقل من 2% من مرضى الداء الزلاقي نقص في كلا نوعي HLADQ2/HLADQ8، وفي الوقت نفسه فإن ثلث المجتمع الطبيعي لديهم واحد منهما، وهذا مايعني أن إثبات إيجابية HLA–

DQ2 و/أو HLADQ8 لديه قيمة تنبوئية سلبية قوية ، ولكن قيمة تنبوئية إيجابية ضعيفة جداً لتشخيص الداء الزلاقي .إذاً فإن تنميط HLA هو أداة مفيدة لنفي الداء الزلاقي أو لجعله مستبعداً ، خاصةً لدى المجموعات عالية الخطورة .[2]

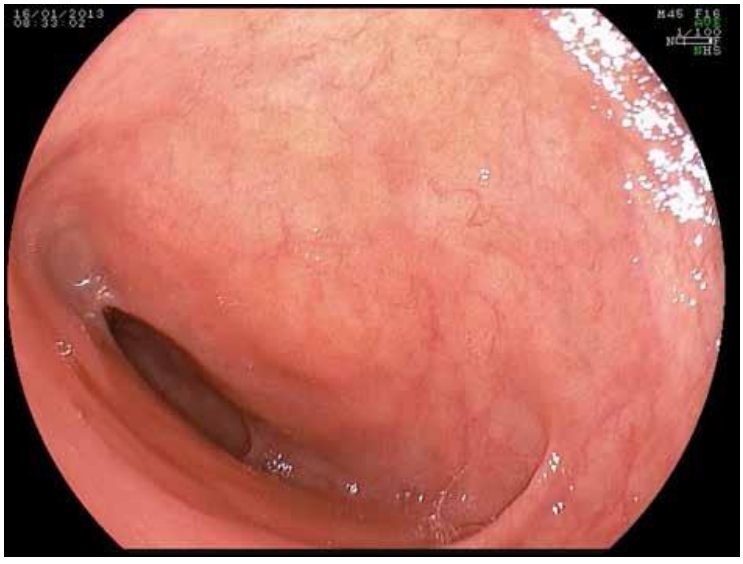
3- التنظير الهضمي العلوي والخزعة : Upper Endoscopy and Biopsy

يعد التنظير الهضمي العلوي، ومن ثم الخزعة المعوية وسيلة تشخيصية مهمة للداء الزلاقي التي لازالت تستخدم حتى الآن ، كذلك يمكن أن تشاهد تغيرات عيانية في أثناء إجراء التنظير الهضمي العلوي تقودنا للشك بالداء الزلاقي .

يعد ضياع الطيات العفجية أول علامة قد تم وصفها في سبعينيات القرن التاسع عشر بوساطة Nicollet و Tully[37].وأول مرة قد تم نشر الوصف التنظيري عام 1988 بوساطة Brochi ، الذي وصف طيات العفج معرفاً إياها بأنها ثلاث طيّات بالقسم الثاني من العفج بحساسية 88% ونوعية 83%. [38]

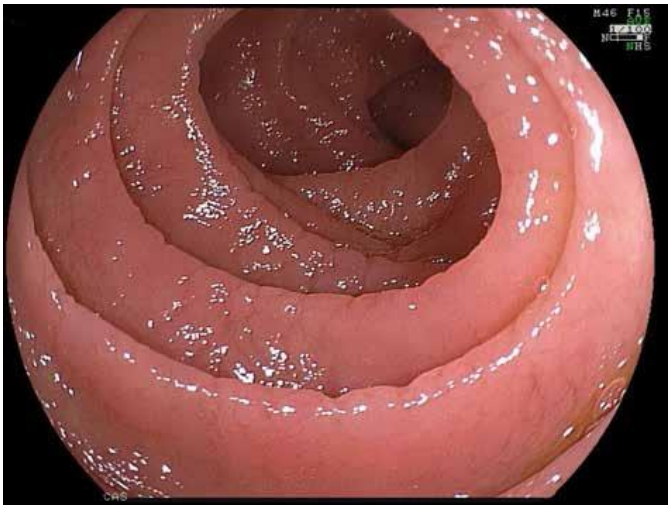
والصورة التالية تظهر ذلك .

صورة(4): صورة توضح مخاطية العفج مع ضياع واضح للطيّات.



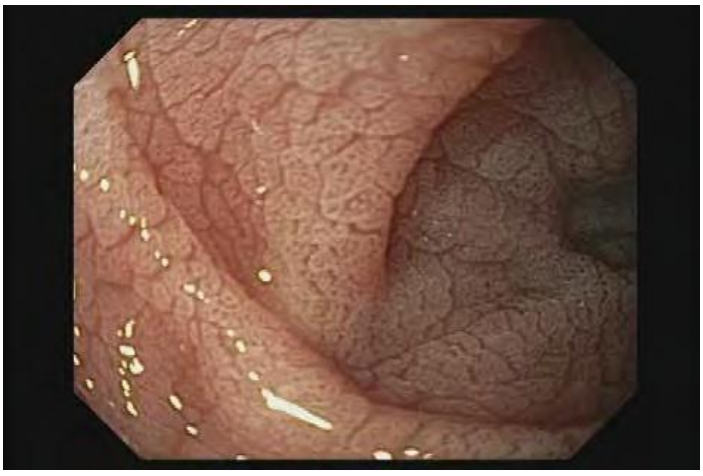
كما تم وصف مايسمى المظهر الصدفي للطيّات Scalloped Appearance لأول مرة لدى مرضى داء زلاقي عام 1988 بحساسية 88% ونوعية 87% لتشخيص الضمور الزغابي .[39]

صورة (5): المظهر الصدفي للمخاطية العفجية .



تبدو الأخاديد الظاهرة في المخاطية العفجية بأن لديها جزءاً فسيفسائياً mosaic بين الطيّات كذلك بالتزامن مع المرض. ولكن يجب أن نعلم بأن المظهر الصدفي ليس نوعياً للداء الزلاقي لإمكانية ملاحظته مع أمراض أخرى مثل نقص المناعة، والذرب الاستوائي، وداء الجيارديا، والتهاب المعدة والأمعاء بالحمضات .

صورة (6) :تبين الشكل الفسيفسائي للمخاطية العفجية.



كذلك قد تم تسجيل حالة من قبل Brocchi لمريض بعمر 14 سنة مع عقيدات ضمن بصلة العفج من دون تغيرات ظاهرة في القسم الثاني منه .[40]

صورة (7): تبين المظهر العقيدي للبصلة .



أما المظهر الذي يلاحظ فيه ظهور الأوعية تحت المخاطية فلم يكن له أهمية بحساسية 2% ونوعية 14%لدى المرضى المجرى لهم خزعة عفجية؛ لذلك فإن هذه العلامة هي الأقل وصفاً للحقيقة وواقعية من بين باقي العلامات .

ولابد لنا من أن نذكر دور التنظير باستخدام الكبسولات في تشخيص الداء الزلاقي الذي يسمح باستكشاف المعي الدقيق كاملاً الذي كان يشيع استخدامه من بداية 1999 وحتى 2001، حتى إنه كان وسيلة لأخذ الخزعات المعوية وتقييم النزف الهضمي، ولكن يقل الآن استخدامها بسبب نقصها .

تأخذ هذه الكبسولات صورتين بالثانية مع عدسات تكبير حوالي 8 مرات، كما لديها قبة بصرية بالاتصال القريب بالمخاطية، وهذا ما يسمح بتقييم جيد جداً لمناطق المخاطية .[41]

⟸ ولتشخيص الداء الزلاقي يجب أن يتم أخذ الخزعات من منطقة العفج لمريض على حمية تحتوي على الغلوتين .ويجب أن تكون حوالي 4–6 خزعات لوضع التشخيص منها مايؤخذ أيضاً من بصلة العفج . والمكان الأفضل لأخذ هذه الخزعات هو القسم الثاني من العفج ، ولقد تم اقتراح هذه

الاستراتيجية متعددة الخزعات للتقليل من السلبية الكاذبة لأن الأذية المخاطية يمكن أن تكون غير متجانسة، ولازالت الخزعة هي المعيار الذهبي للتشخيص ، كما يتم التوجه نحو تقنيات متطورة لتحديد المكان الأنسب لإجراء الخزعة مثل: (التصوير ضيق الشريط narrow band imaging– التنظير الواقعي المحوسب المجرى بتقنية تعزيز لون Fuji . computed virtual chromoendoscopy with Fuji color enhancement technology (FICE)، التنظير الهضمي المجهري متحد البؤر confocal endomicroscopy). [42]

وبعد أخذ الخزعة بتقنيات التنظير الهضمي العلوي لابد من التفسير الجيد للخزعة العفجية لوضع التشخيص ، حيث تم ملاحظة نمط مميز من الشذوذات في الداء الزلاقي تتضمن الآتي :

1- ضمور زغابي من جزئي لكامل .

2- تطاول الخبيئات .

3- زيادة المحتوى الانقسامي في الخلايا Mitotic index .

4- زيادة الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة IELS .

5- الارتشاح بالخلايا البلازمية واللمفاويات وكذلك الخلايا البدينة والحمضات والأسسات ضمن الصفيحة الخاصة.

6- تسطح أو تكعب أو رصف كاذب للظهارة .

ومع ذلك فإن هذه التغيرات ليست نوعية للداء الزلاقي ويمكن وجودها في كيانات أخرى مثل :

- فرط حساسية بروتين حليب البقر أو الصويا.
- الإسهال المعند عند الأطفال.
- الغزو الشديد بالجيارديا اللمبلية Giardia Lambila

- الأعواز المناعية البدئية.
- الذرب الاستوائي .
- فرط التكاثر الجرثومي .
- اللمفوما المعوية .

لقد تم تصنيف التغيرات النسيجية وفقاً لتصنيف Marsh الذي تم تعديله في عام 1992، وعدل هذا التصنيف لتصنيف Marsh المعدل أو Oberhuber في العام 1999 [43]الذي يتضمن الآتي :

Marsh 1: الارتشاح بالخلايا اللمفاوية داخل الظهارة ELSاحيث تكون أكثر من 30 خلية لمفاوية لكل 100خلية معوية.

Marsh 2:(التهاب الأمعاء باللمفاويات مع تطاول الخبيئات)

الذي يتضمن كثرة اللمفاويات داخل الظهارة مع تطاول وتفرع الخبيئات والذي هو مترافق مع تزايد (تكاثر) الخلايا الظهارية مع ارتشاحها .

Marsh 3 : الذي يتضمن كثرة اللمفاويات داخل الظهارة مع فرط تنسج الخبيئات مع الضمور الزغابي بشداته المتنوعة، فقد تم تمييز ثلاث مراحل مميزة للضمور الزغابي :

3A : الضمور الجزئي partial

حيث تكون الزغابات كليلة وغير حادة وقصيرة اعتباطياً، حيث تصنف العينات كضمور زغابي جزئي إذا كانت نسبة زغابات / خبيئات أقل من 1:1 .

3B : الضمور الزغابي تحت التام subtotal :

حيث تكون الزغابات ضامرة بوضوح ولكن لازال من الممكن تمييزها .

3C : الضمور الزغابي الكامل total

تكون الزغابات بدئية أو غائبة .

Marsh 4 : عسر تصنع بنية المعي الدقيق .

والجدول الآتي يوضح ذلك :

جدول (4): تصنيف Marsh المعدل [43]

Marsh Type	Intraepithelial lymphocytes(IELs) / 100 enterocytes - duodenum	Crypt hyperplasia	Appearance- Villi
0	<30	Normal	Normal
1	>30	Normal	Normal
2	>30	Increased	Normal
3a	>30	Increased	Mild atrophy
3b	>30	Increased	Marked atrophy
3c	>30	Increased	Complete atrophy

شكل (5) : التغيرات النسيجية في الداء الزلاقي : [44]

1a:خزعة عفجية طبيعية نسيجياً

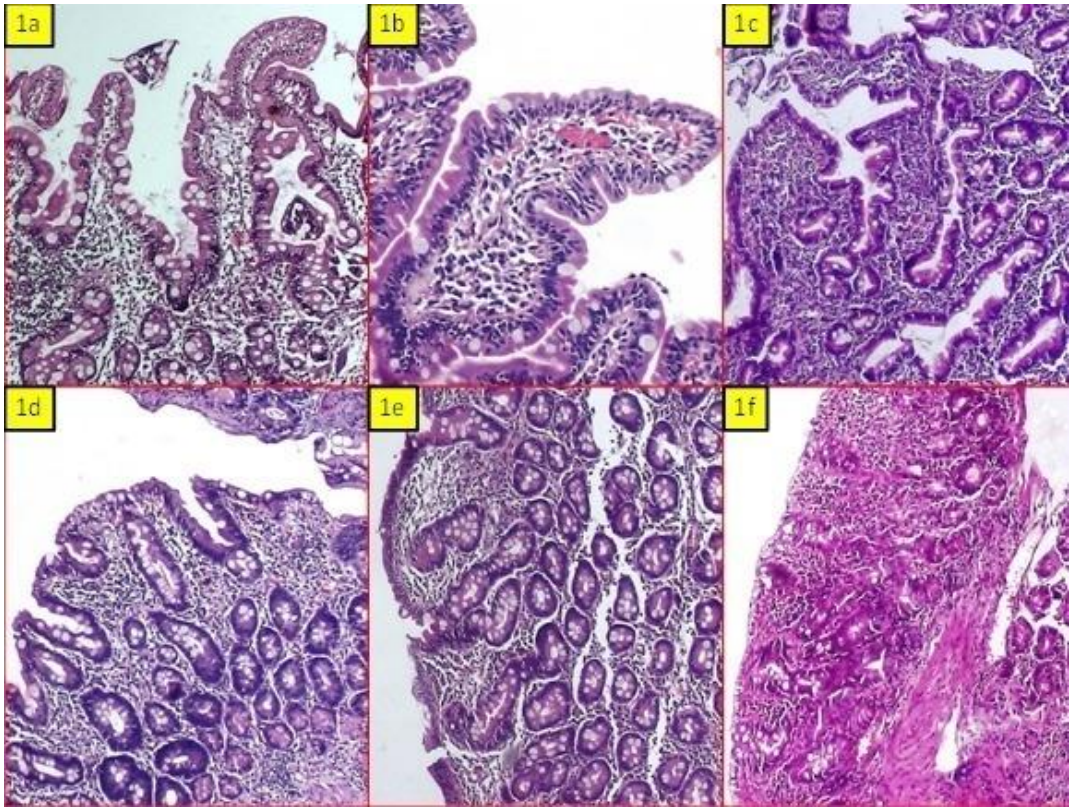
1b : خزعة نمط Marsh1 :زيادة الارتشاح بالخلايا اللمفاوية

1c : خزعة نمط Marsh 2 : وتتضمن فرط تنسج في الخبيئات مع صفات Marsh 1

1d : خزعة نمط Marsh3a : وتتضمن ضموراً زغابياً خفيفاً مع صفات Marsh 2

1e : خزعة نمط Marsh 3b : وتتضمن ضموراً زغابياً واضحاً مع صفات Marsh 2

1f : خزعة نمط Marsh 3c : وتتضمن ضموراً زغابياً كاملاً مع صفات Marsh 2



يجب أن يتضمن تقرير التشريح المرضي :

- وصف التوجه .
- وجود أو عدم وجود الزغابات الطبيعية، أودرجة الضمور وتطاول الخبيئات، معدل زغابة / خبيء
- عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة IELS .
- التصنيف تبعاً لمعايير Marsh المعدلة .

4- اختبار التحدي : Gluten Challenge

لايعد هذا الاختبار اختباراً روتينياً، وإنما يجرى في حالات خاصة، مثل حالات الشك بالتشخيص أو التجارب السريرية على الأدوية الجديدة للمرضى الزلاقيين، كما أنه يجرى تحت رقابة طبية، ويفضل أن يكون تحت إشراف اختصاصي هضمية عند الأطفال ،كما يوصى بعدم إجرائه تحت سن الخمس سنوات أو في أثناء البلوغ التي تُعد مراحل مهمة للنمو. ويجرى الاختبار على مريض موضوع سابقاً على حمية

خالية الغلوتين مع غياب الأعراض ، وذلك بإعطاء كمية محددة من الغلوتين تختلف بين المراكز لاتتجاوز 10 غرامات كحد أقصى يومياً، ثم يُجرى التحري المصلي بعد ثلاثة أشهر بحال عدم تطور أعراض ،أو بعد 6–8 أسابيع في حال وجود أعراض خلال مدة الاختبار. يتم أولاً إجراء الأضداد وعندما تكون إيجابية تُجرى الخزعة المعوية، أما إذا كانت سلبية فيتم التحري المصلي كل ستة أشهر حتى مرور سنتين على الأقل من بدء الاختبار ، وتُجرى الخزعة في نهاية الاختبار حتى بغياب الأعراض وسلبية الأضداد .[45]

ثالثاً: المقاربة التشخيصية للداء الزلاقي :

يعتمد تشخيص الداء الزلاقي أساساً على وجود أعراض سريرية و تغيرات مرضية بالخزعة النسيجية لمجموعة الأفراد على نظام غذائي حاوٍ على الغلوتين وغياب هذه الأعراض والموجودات بالحمية الخالية من الغلوتين .

تقدم الاختبارات المصلية دوراً مهماً في التشخيص الذي يبنى بالشك السريري وإيجابية الاختبارات والخزعة ويؤكد بالحمية خالية الغلوتين والتحسن التالي لها .

℘ أول ماتم وضع المعايير التشخيصية كان ما اعتمدته الجمعية الأوروبية لأمراض الهضم والكبد والتغذية عند الأطفال ESPGHAN عام 1969 وكانت تعتمد على الآتي :

1– وجود مخاطية أمعاء غير طبيعية بالخزعة(ضمور زغابات وتطاول خبيئات) .

2– استجابة سريرية على الحمية خالية الغلوتين .

3– استجابة نسيجية على الحمية خالية الغلوتين .

4– نكس سريري مع/أو من دون نسيجي تالٍ لاختبار التحدي .

℘ وقد جرى تعديل هذه المعايير عام 1990 ،إذ لم تعد إعادة الخزعة بعد اختبار التحدي ضرورية إلا في حالات خاصة هي :

- الأعراض غير الوصفية.
- عمر أقل من سنتين بسبب زيادة نسبة الداء الزلاقي العابر ،واحتمال أن يكون الضمور الزغابي لهؤلاء الأطفال عائداً لأسباب أخرى.
- عدم وجود خزعة معوية سابقة.
- موجودات الخزعة السابقة غير نموذجية.

وخلال العشرين سنة اللاحقة، ونتيجة توسُّع مفهوم الداء الزلاقي من اعتلال معوي لمرض مناعي ذاتي متعدد الأجهزة، وتطور وسائل المسح والتشخيص، فقد اعتمدت الجمعية الأوروبية ونظيرتها الأمريكية الشمالية لأمراض الهضم والكبد والتغذية عند الأطفال عام 2012 مقاربة تشخيصية جديدة مازالت معتمدة حتى اليوم، وشكّلت نقلة نوعية في تشخيص الداء الزلاقي .

حيث جرى تقسيم المرضى الخاضعين للشك بالداء الزلاقي لمجموعتين :

المجموعة الأولى :المرضى مع أعراض وعلامات توحي بالداء الزلاقي، ولم يتم تفسيرها جدول (3) (إسهال مزمن – تمدد بطني – فشل نمو – ألم بطني – فقر دم غير مفسر – التهاب جلد حلئي الشكل – اضطرابات البلوغ – تلين عظام).

المجموعة الثانية: المرضى غير العرضيين، ولكن ضمن مجموعات الخطورة التي ترافق الداء الزلاقي التي تم ذكرها سابقاً جدول (3) تشمل داء سكريًّاً من النمط الأول – متلازمتي داون وتورنر – اضطرابات الدرق المناعية –عوز IGA– الأقارب درجة أولى .

أولاً– المقاربة التشخيصية لطفل أو مراهق مع أعراض وعلامات تقترح الداء الزلاقي :[2]

نبدأ أولاً بإجراء معايرة كمية لأضداد الترانس غلوتاميناز tTGمن النمط IgA مع معايرة كمية لل IgA الكلي **ففي حالة السلبية الحقيقية للنتائج** (الأضداد طبيعية وعيار IgA ضمن الحدود الطبيعية) فيمكن استبعاد الإصابة بالداء الزلاقي ، إلا في حالات خاصة :

- طفل أقل من سنتين
- عوز IgA بدئي أو ثانوي : وفي هذه الحالة يتم إجراء واحد على الأقل من الأضداد من النمط IgG (ترانس غلوتاميناز – الغلياديين منزوع الأميد – الإندوميزيوم).
- في حال قصة وارد تغذوي فقير بالغلوتين ، أو أعراض شديدة أو علاج دوائي بمثبط مناعة .

في حال سلبية جميع النتائج المخبرية مع أعراض شديدة وشك قوي بالإصابة بالداء الزلاقي يُوصى بأخذ خزعات من الأمعاء الدقيقة، وكذلك تحري HLA DQ ، ففي حال سلبية HLA DQ مع خزعة بموجودات مرضية؛ فالاعتلال غالباً بسبب آخر ، ولا يوضع التشخيص إلا بإجراء اختبار التحدي .

وبالعكس ففي حال إجراء الخزعة كجزء من إجراء روتيني آخر محتمل لأعراض هضمية ، وكانت النتيجة مع موجودات قد تتوافق مع الداء الزلاقي فيجب إجراء أضداد tTG(معأضدادالغلياديين منزوع الأميد للأعمار أقل من سنتين) وتحري HLA–DQ وفي حال سلبيتها جميعاً فهنالك أسباب أخرى مطروحة لنتيجة الخزعة مثل التحسس الغذائي أو عدم التحمل ...

وفي حال إيجابية أضداد tTG

يجب أن يتم تقييم الأطفال إيجابيي الأضداد بوساطة اختصاصي هضمية للأطفال، أو طبيب أطفال خبير بالداء الزلاقي الذي يناقش مع الأهل الطريقتين التشخيصيتين مع الأخذ بالحسبان التاريخ المرضي وقيم أضداد الترانس غلوتاميناز :

1– إذا كانت القيم أكبر من عشر أضعاف الحد الأعلى الطبيعي UNL يجب إجراء أضداد الإندوميزيوم EMA و HLA DQ2/DQ8،وتتوزع النتائج كما يأتي :

✍ إذا كانت أضداد EMA و HLA إيجابية فتشخيص المرض محقق ويجب وضع المريض على حمية خالية من الغلوتين، مع المتابعة اللاحقة .

✍ أضداد EMA إيجابية و HLAسلبية يجب الأخذ بالحسبان السلبية الكاذبة لاختبار ال HLA وإجراء الخزعة .

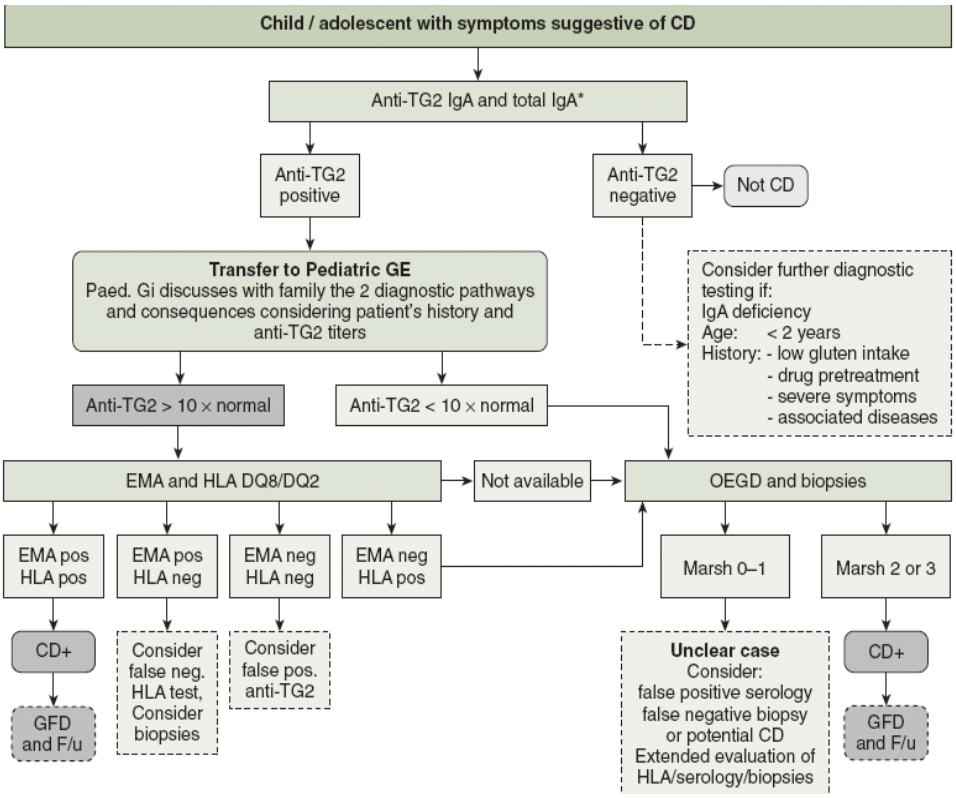
✍أضداد EMA وال HLA سلبية يجب الأخذ بالحسبان الإيجابية الكاذبة لأضداد tTG.

✍ أضداد EMA سلبية و ال HLA إيجابية يجب إجراء خزعة الأمعاء، ففي حال كانت نتيجة الخزعة Marsh 2 أو Marsh 3 فقد ثبت التشخيص، ويتم وضع المريض على حمية داء زلاقي مع المتابعة ، وفي حال كانت النتيجة Marsh 0 أو Marsh 1 نكون أمام حالة غير واضحة فيجب الأخذ بالحسبان (الإيجابية الكاذبة للتحاليل المصلية – السلبية الكاذبة للخزعة)، وهذا يتطلب تقييماً للمريض لمدةٍ زمنيةٍ بالتحاليل والخزعات .

2- إذا كانت القيم أقل من عشر أضعاف الحد الأعلى الطبيعي UNL، أو أن تحاليل EMA وال HLA غير متوفرة نتوجه لإجراء التنظير الهضمي العلوي والخزعات .

والشكل الآتي يوضح ماسبق :

شكل (6) : خوارزمية تشخيص الداء الزلاقي لدى مريض عرضي[3]



ثانياً– المقاربة التشخيصية لطفل أو مراهق مع عامل مؤهبللداء الزلاقي :[2]

يتم تحري نمط HLA–DQ كخطوة أولى في حال توافره

ففي حال سلبية كل من HLA DQ2 و HLA DQ8 يُستبعد الداء الزلاقي، ولاحاجة للمزيد من الاستقصاءات .مع الأخذ بالحسبان المتابعة اللاحقة .

أما إذا كان أحدهما أو كلاهما إيجابياً يتم إجراء معايرة أضداد tTGاوال IGAالكلي، وهنا نصبح أمام ثلاثة احتمالات :

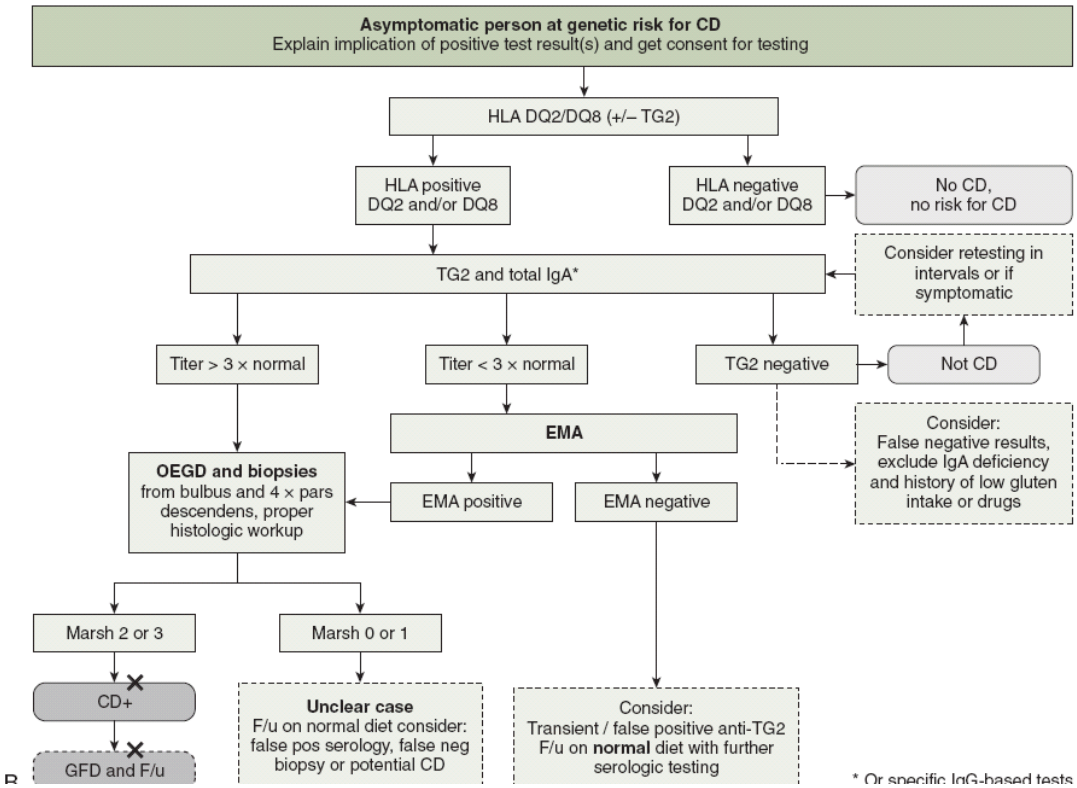
1– نتيجة أضدادtTGأكبر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي يُحوَّل المريض لاختصاصي هضمية للأطفال ويُجرى له التنظير الهضمي العلوي والخزعات المعوية من البصلة والجزء النازل من العفج ،ففي حال كانت نتيجة الخزعة Marsh 0 أو Marsh 1 فنحن أمام حالة غير واضحة تستدعي المتابعة اللاحقة على نظام غذائي حاوٍ على الغلوتين مع الأخذ بالحسبان الإيجابية الكاذبة للتحاليل المصلية أو السلبية الكاذبة للخزعة ، أما إذا كانت الخزعة Marsh 2 أو 3 فنحن أمام حالة داء زلاقي.

2–نتيجة أضدادtTGإيجابية وأقل من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعييتم إجراء أضداد الإندوميزيوم EMA في حال إيجابيتها يتم إجراء الخزعة، وفي حال سلبية الإندوميزيوم يجب الأخذ بالحسبان الإيجابية الكاذبة لأضداد الترانس غلوتاميناز وإبقاء الطفل على النظام الغذائي المحتوي على الغلوتين والمتابعة اللاحقة .

3– نتيجة أضدادtTG طبيعية؛ فالمريض غير زلاقي مع الأخذ بالحسبان السلبية الكاذبة للنتائج، واحتمالية كون الوارد الغذائي ذي محتوى شحيح من الغلوتين وعوز IGA وتناول الأدوية.

والشكل الآتي يوضح ذلك :

شكل (7) : خوارزمية تشخيص الداء الزلاقي لدى مريض غير عرضي[3]



ثامناً- العلاج : MANAGMENT[46]

يتمحور علاج الداء الزلاقي حول ثلاثة محاور وهي :

- النظام الغذائي الخالي من الغلوتين GFD
- العلاج العرضي لعواقب سوء الامتصاص
- العلاجات الحيوية واستراتيجيات مستقبلية

2- النظام الغذائي الخالي من الغلوتين :

منذ أن عُرف أن الغلوتين هو العامل المسبب للداء الزلاقي أصبح النظام الغذائي الصارم الخال من الغلوتين هو حجر الزاوية لضبط المرضى الزلاقيين .

هذا النظام يجب أن يستبعد القمح wheat والشيلم rye والشعير barely وعلس الحنطة splet والكموت kamut .وعلى الرغم من أن الشوفان يبدو أنه متحمل من قبل المرضى حسب الكمية المقدمة التي لايجب أن تتجاوز 60 غراماً باليوم [14].

أما الأرز rice والذرة maize والحنطة السوداء buck wheat فتكون غير سامة، وعادة ماتستخدم كبدائل للقمح ، وكذلك الكستناء crest nuts والتابيوكة tapioca (مستحضر نشوي لصنع الحلوى) والسورغوم sorghum والدخن millet تُعدُّ آمنة .

والمخطط رقم (1) يبين نباتات الفصيلة النسيجية والخلايا المظللة تبين الأجناس السامة

تكون الاستجابة السريرية لسحب الغلوتين دراماتيكية في حال كانت الحمية صارمة ، كما يُعتقد أن هذه الحمية تحمي من تطور الخباثة (اختلاط ممكن أن يتطور لدى مرضى الداء الزلاقي denocarcinoma) التي تكون أكثر بثمانين مرة من الأفراد (غير الزلاقيين) .

3- العلاج العرضي لعواقب سوء الامتصاص :

يجب دعم مرضى الداء الزلاقي بالمغذيات الداعمة،مثل الحديد والكلس والمغنزيوم والفيتامينات المنحلة بالدسم، وتلك المنحلة بالماء بعد البدء بالنظام الغذائي الخالي من الغلوتين .

4- العلاجات الحيوية واستراتيجيات المستقبل :

حصل تقدم ملحوظ خلال السنوات الأخيرة بفهم الأساسيات الخلوية والجزيئية للداء الزلاقي، وفي تعريف أهمية الأهداف الممكنة للعلاج .

- لقد تبين مؤخراً أنه وبسبب المحتوى العالي من البرولين فإن ببتيدات الغليادين تكون مقاومة بشكل أكبر لهضمها بوساطة أنزيمات البروتياز البنكرياسية؛ لذلك فإن المعالجة الداعمة بالأنزيم باستخدام أنزيمات الببتيداز الداخلي endopeptidase الجرثومية قد تم تقديمها لمنع الهضم الكامل لبروتينات الحبوب، وهذا مايدمر ركائز الخلايا T متعددة القدرات .
- تشكل برامج تحسين النسل وتقنيات النقل الجيني تطوراً مهماً في استراتيجيات العلاج، وهي التي يمكن أن تقودنا لإنتاج قمح خال من بقايا الببتيد النشط حيوياً .
- كذلك فإن تعريف الركائز الخاصة epitopes يمكن أن يزودنا بهدفنا من أجل التعديل المناعي لمستضدات الببتيد .
- تتضمن بعض الدراسات الواعدة منع تفعيل الاستجابة المناعية المكتسبة بوساطة ببتيدات الغليادين، وهذا ما يمنع تقديم الغليادين للخلايا T بحصر مناطق الربط على مستضدات الخلايا البيضاء البشرية HLA، أو استخدام مثبطات الترانس غلوتاميناز النسيجي.

الفصل الثالث- أنزيمات ناقلات الغلوتامين (الترانس غلوتاميناز): Transglutaminase

أولاً- التعريف :

تشكل عائلة أنزيمات ناقلة الغلوتامين مجموعة متنوعة من الأنزيمات المعتمدة على الكلس التي تحفز وعلى نحوٍ طبيعي تشكيل رابطة مماثلة الببتيد بين مجموعات غاما كاربوكسيد $NH_2(c=o)$- للسلاسل الجانبية للغلوتامين، ومجموعات سيغما أمينو NH_2- للسلاسل الجانبية للحمض الأميني الليزين مع تحرر تالٍ للأمونيا NH_3 . لأن بقايا الليزين والغلوتامين يجب أن ترتبط مع ببتيد أو بروتين بارتباط متصالب (بين الجزيئات المنفصلة) أو ارتباط ضمن الجزيء (الجزيء نفسه).وتكون

الروابط المتشكلة بهذه الأنزيمات مقاومة بشدة لأنزيمات الحل البروتيني [47] ومن خلال هذا الدور يتشكل جسر سيغما ليزين (غاما غلوتيل)ضمن المطراق خارج الخلوي وهذا ما يُسهم في الدور الأساسي لترميم الجروح.

كذلك تقوم هذه الأنزيمات بنزع أميد deamidated الغلوتامين وإعطاء حمض الغلوتاميك .

الشكل (8): تفاعل الليزين والغلوتامين نقل الأميد [47]



وُصف الترانس غلوتاميناز أولَ مرة عام 1959 [48]، واكتُشفَ أيضاً الدور الحيوي الدقيق لأنزيم الترانس غلوتاميناز في بروتين تخثر الدم للعامل الثالث عشر عام 1968. [49]

ثانياً– أنماط أنزيمات الترانس غلوتاميناز :[50]

جرى تصنيف تسعة أنواع من هذه الأنزيمات عند البشر؛ ثمانية منهم تحفز تفاعلات نقل الأميد.

النمط الثاني النسيجي يشكل حجر الأساس في الداء الزلاقي .

والجدول الآتي يوضح هذه الأنماط :

جدول (5): أنماط الترانس غلوتاميناز البشرية[50]

Name	Gene	Activity	Chromosome
Factor XIII (fibrin-stabilizing factor) chain A	F13A1	coagulation	6p25-p24
Keratinocyte transglutaminase	TGM1	skin	14q11.2
Tissue transglutaminase	TGM2	ubiquitous	20q11.2-q12
Epidermal transglutaminase	TGM3	skin	20q12
Prostate transglutaminase	TGM4	prostate	3p22-p21.33
TGM X	TGM5[7]	skin	15q15.2
TGM Y	TGM6	nerves, CNS	20q11-15
TGM Z	TGM7	testis, lung	15q15.2
Protein 4.2	EPB42	erythrocytes, bone	15q15.2

ثالثاً- الدور الحيوي للترانس غلوتاميناز :

تُشكِل هذه الأنزيمات بوليميرات بروتينية غير منحلة عموماً، وهي ذات روابط متصالبة، وهذه البوليميرات ضرورية لتشكيل بنية مستقرة للعضوية. مثل الخثرات الدموية(العامل الثالث عشر)، والجلد والشعر.

لهذه اللأنزيمات دور مهم في إمراضية مجموعة من الأمراض متعلقة بها، نذكر منها :

- عوز العامل الثالث عشر : مما يؤهب للنزف،والمعالجة تكون بإعاضة هذا العامل [51]
- الداء الزلاقي: تلعب الأضداد الموجهة ضد الترانس غلوتاميناز النمط الثاني النسيجي دوراً مهماً في إمراضية الداء الزلاقي وتطوّر الأذية النسيجية .

- بعض الأمراض العصبية مثل داء هنتنغتون Huntington وباركنسون Parkinson يمكن أن يكون فيها مستويات عالية من النمط النسيجي للترانس غلوتاميناز . فهنالك فرضيات تقترح بأن الترانس غلوتاميناز يقوم بتشكيل بروتين يحرض على حدوث المرض [52-53]
- مرض السُماك الجلدي Lamellar Ichthyosis :الذي يحدث بسبب طفرة في الترانس غلوتاميناز ضمن الخلايا الكيراتينية، النمط الأول.

رابعاً : أضداد الترانس غلوتاميناز ومعايرتها :

تشكل هذه الأضداد ضد الترانس غلوتاميناز النسيجي مشعراً مهماً في تشخيص الداء الزلاقي .

تتم معايرة هذه الأضداد كميًّاً بوساطة تقنية المقايسة الامتصاصية المناعية للأنزيم المرتبط ELISA الذي يعد اختباراً كيميائياً حيوياً يعتمد على استعمال الأجسام المضادة والتغير اللوني في التعرف على وجود مادة معينة في عينة ما .

وتُعد هذه التقنية من أكثر المقايسات المناعية المتاحة حساسيةً؛ فنطاق الكشف النموذجي لتقنية الإليزا هو من 0.01 نانوغرام إلى 0.1 نانوغرام.

ومازالت الدراسات جارية لتطوير هذه التقنية للوصول إلى نتائج أفضل بحساسية ونوعية عاليتين .

∞ بروتوكول إجراء المقايسة الامتصاصية المناعية للأنزيم المرتبط ELISA لأضداد الترانس غلوتاميناز ::

يهدف هذا الاختبار إلى إيجاد القيم الكمية لأضداد الترانس غلوتاميناز بدقة ضمن المصل البشري عن طريق سلسلة من المراحل الدقيقة، ويُعد وسيلة تشخيصية مهمة لاستخدامها حصراً ضمن المخابر ، وتتكون هذه السلسلة من المراحل الآتية [54]:

يجري سحب العينات من دم وريدي محيطي للمريض مع إمكانية الاحتفاظ بمصل العينة بدرجة حرارة −20 درجة مئوية .

يتم إجراء الاختبار ضمن آبار microplates موضحة بالصورة (8)

صورة (8): الآبار المستخدمة بتقنية ال ELISA



ويتم استخدام بئرين لكل من:

- standard : اختبار معياري يقيس الكمية للمقارنة مع العينة المفحوصة للتراكيز الآتية:

800/ 320/80/40/20/5/0

- Control: الشاهد الذي يعطي نتيجة إيجابية أو سلبية للتأكيد على صحة الإجراءات.

- عينة المريض sample

وجميع الآبار السابقة يكون جدارها الداخلي مطلياً بمستضد الترانس غلوتاميناز النسيجي ، ويضاف إليها بئر فارغ غير مطلي بالمستضد .

1-عند البدء بالاختبار يتم تمديد عينة المصل بنسبة 1:100 مثلاً 10 ميكرون من عينة المصل مع 990 ميكروناً من المحلول الممدد (دارئة الفوسفات مع NAN3)

2- يُمدّد محلول الغسيل(دارئة الفوسفات PH:7.4)بنسبة 1:10 بالماء المقطر.

3- يجري استخدام الآبار بئرين لكل من المحلول المعياري والشاهد وعينة المريض وبئر واحد فارغ بكمية 100 ميكرون.

4-تُحضن الآبار بدرجة حرارة 30 درجة مئوية لثلاثين دقيقة على الأقل.

5-ثم تُغسل ثلاث مرات بمحلول الغسيل الممدد لإزالة مكونات المصل غير الفعَّالة.

6-يُضاف 100 ميكرون من المحلول الرابط(أضداد IgA البشرية) المرتبطة مع البيروكسيداز ليرتبط مع المعقد (ترانس غلوتاميناز-أضداد ترانس غلوتاميناز) ماعدا البئر الفارغ .

7- الحضن بدرجة 30 مئوية لثلاثين دقيقة.

8- الغسيل بمحلول الغسيل ثلاث مرات .

9- إضافة 100 ميكرون من الركازة substract (الماء الأوكسجيني H2O2) .

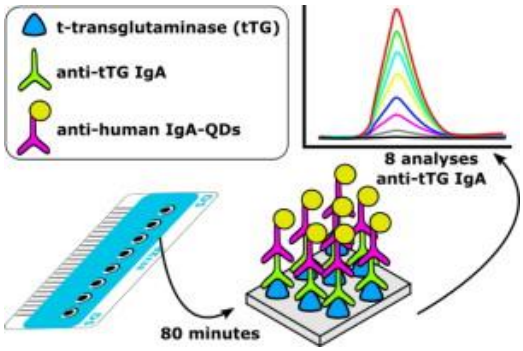
وتشكل المراحل 6-7-8-9 تفاعل الإظهار

10- الحضن بدرجة حرارة 30 درجة مئوية لخمسة عشر دقيقة .

11- إضافة موقف التفاعل (حمض الكبريت)100 ميكرون

12- بعد ظهور التغيرات اللونية تُنقل الآبار لجهاز المقايسة اللونية وتُحدد القيمة الدقيقة لأضداد الترانس غلوتاميناز خلال 5 دقائق . وبذلك يكون زمن الاختبار الكلي 80 دقيقة.

شكل (9): شكل يوضح تقنية ال ELISA



الحد الأعلى للطبيعيUNL يختلف بحسب الشركة المصنعة والقيم المعتمدة عالمياً تتراوح بين 18–20 وحدة دولية / مل

تتميز هذه الطريقة في قياس قيم أضداد الترانس غلوتاميناز بنوعية عالية تقارب نسبة 100% وحساسة جيدة تقارب نسبة 90%

يجب الانتباه لدقة تنفيذ التعليمات حسب الشركة المصنعة لتجنب أي سلبية أو إيجابية كاذبة؛

فمثلاً تحدث الإيجابية الكاذبة : في حال استخدام موقف التفاعل بكمية وفترة غير مناسبة واستمرار التفاعلات أكثر من الوقت المحدد أو كانت الكمية أقل من المادة الموقفة ، أو في حال عدم إجراء الغسيل الجيد أو زيادة كمية البيروكسيداز .

أما السلبية الكاذبة قد تحدث مثلاً في حال : الغسيل غير الجيد ، عينة غير محضرة جيداً، وقصر مدة تفاعل الإظهار .

الجزء الثاني

(منهج البحث وإجراءاته–الدراسة العملية)

الفصل الأول–مواد وطرائق البحث (MATERIALS AND METHODS):

1–تصميم البحث:

عبارة عن دراسة حشدية راجعة Retrospective study .

2– مكان البحث وزمانه:

مشفى الأطفال الجامعي في دمشق (عاصمة الجمهورية العربية السورية). لمدةٍ زمنية تقدر ب36 شهراً من تاريخ الثالث من كانون الثاني للعام 2016 ولغاية الواحد والثلاثين من كانون الأول للعام 2018 .

3– جمهرة البحث:

الأطفال المقبولون في مشفى الأطفال الجامعي أو المراجعون لقسم العيادات بالمشفى ، الذين أُجري لهم خزعة أمعاء دقيقة ضمن الشك السريري للداء الزلاقي، مع مراعاة معايير الإدخال والاستبعاد الآتية :

- معايير الإدخال:

ﷺالشك السريري للإصابة بالداء الزلاقي (ظهور عرض أو أكثر من واحد).

ﷺالمرضى التابعون لمجموعات الخطورة.

ﷺالمرضى المجرى لهم أضداد الترانس غلوتاميناز IgAوالخزعة النسيجية .

ﷺالعمر من ستة أشهر لثلاث عشرة سنة .

- معايير الاستبعاد :

المرضى سلبيو تحليل أضداد الترانس غلوتاميناز IgA، ولم يجر لهم أضداد IgA الكلي، أو الذين لديهم عوز IgA مثبت .

المرضى بعمر أقل من ستة أشهر .

المرضى الموضوعون على حمية خالية من الغلوتين أو تحت نظام غذائي قليل الغلوتين .

4- عينة البحث :

شمل التحليل النهائي **200 طفلٍ** وتتضمن مجموعة الأطفال المرضى الذين أُجري لهم تحليل أضداد الترانس غلوتاميناز IgA مع الخزعة المعوية ضمن مجموعات الشك السريري والخطورة العالية (جدول3)، مع مراعاة معايير الاستبعاد (أُستبعد 7 مرضى، ثلاثة منهم لديهم عوز IgA، وثلاثة آخرون على نظام غذائي خال من الغلوتين، وطفلٌ واحدٌ بعمر أقل من ستة أشهر).

5-طريقة البحث:

تتضمن الدراسة 200 عينة، جُمعت خلال مدة 36 شهراً من تاريخ الثالث من كانون الثاني للعام 2016 ولغاية الواحد والثلاثين من كانون الأول للعام 2018 ، لأطفال تتراوح أعمارهم من عمر الستة أشهر وحتى عمر الثلاثة عشر عاماً (ذكوراً وإناثاً) المشتبه بإصابتهم بالداء الزلاقي اعتماداً على الأعراض السريرية (إسهال مزمن – التمدد البطني – الألم البطني – فشل النمو – الشحوب) أو الذين ضمن مجموعات الخطورة (الداء السكري النمط الأول – متلازمتي داون وتورنر – قرابة من الدرجة الأولى – أمراض مناعية أخرى) والمجرى لهم أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية والخزعة العفجية المأخوذة عبر التنظير الهضمي العلوي . جميع هؤلاء المرضى كانوا على نظام غذائي حاوٍ على الغلوتين. جرى قياس أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA بوساطة تقنية المقايسة الامتصاصية

المناعية للأنزيم المرتبط البشري (ELISA). وحسب نمط دراستنا تم تسجيل قيم الأضداد لجميع أفراد عينة الدراسة كمياً quantitative وكان ≤UNL 20 وحدة دولية /مل حسب الكيت المستخدم [54].

وأُجري التنظير الهضمي العلوي لجميع المرضى بيد اختصاصيي الهضمية في قسم التنظير الهضمي العلوي تحت التخذير العام بعد موافقة الأهل على الإجراء، وأُخذت أربع خزعات نسيجية من العفج متضمنة الخزعات من البصلة، وجرى حفظ العينات ضمن وعاء يحتوي على الفورمالين بتركيز 10% وحفظها بشمع البارافين . ثم لُوِّنت جميع العينات بملون الهيماتوكسيلين أيوزين ، وعُرضت على اختصاصي التشريح المرضي في قسم التشريح المرضي بالمشفى، الذس سجَّل تقريره متضمناً :(اسم المريض – العمر – التاريخ – الوصفين العياني والمجهري – واقتراح التشخيص من ناحيته) .

6- الدراسة الإحصائية :

أُجري التحليل الإحصائي باستخدام الحاسوب باستخدام برنامج SPSS .

- القيم الكمية quantitative قد تم التعبير عنها بالمتوسطات والانحرافات المعيارية SD .
- والقيم الكيفية qualitive قد تم التعبير عنها بالنسبة والتناسب .
- استُخدم اختبار T-test للمقارنة بين القيم الكمية واختبار مربع كاي chi-square للمقارنة بين القيم الكيفية .
- عُدَّت قيمة p-value ذات أهمية إحصائية إذا كانت أقل أو تساوي 0.05 .
- استُخدم منحنى ROC لتحديد القيمة الحدية لمستويات أضداد الترانس غلوتاميناز IgA لأفضل حساسية ونوعية وقيمة تنبوئية إيجابية PPV وقيمة تنبوئية سلبيةNPV مع مجال ثقة CI 95% وخطأ معياري 0.05.
- استُخدم معامل الارتباط لبيرسون Pearson correlation coefficient لتحديد العلاقة بين القيم الكمية للأضداد والعمر لجميع عينات الدراسة .

7- المعايير الأخلاقية :

نُفذت الدراسة ضمن توصيات اللجنة الخاصة بالمبادئ الأخلاقية والعلوم دون التسبب بأذية المرضى ، مع موافقة الأهل على الإجراءات الحاصلة ضمن المشفى .

الفصل الثاني – النتائج (RESULTS) :

شملت الدراسة النهائية 200 طفلٍ من المرضى المقبولين داخلياً أو مراجعي العيادة الهضمية في مشفى الأطفال الجامعي – دمشق بشكاوى تدخلهم ضمن مجموعات الشك بالداء الزلاقي وضمن معايير الإدخال والاستبعاد المذكورة سابقاً ، لمدة زمنية تقدر ب36 شهراً،والممتدة من تاريخ الثالث من كانون الثاني للعام 2016 ولغاية الواحد والثلاثين من كانون الأول ، والذين أُجري لهم تحليل أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA وعيار ال IgA الكلي (لتحري المرضى سلبيي الأضداد الحقيقين) ،والذين أُجريت لهم الخزعة العفجية في المشفى نفسه وكذلك التحليل النسيجي .

أولاً- الدراسة الإحصائية الوصفية :

1- توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور في عينة الدراسة 96 بنسبة 48%

فيما بلغ عدد الإناث 104 بنسبة 52 %

جدول (6) : توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس.

عمود1	عمود2	عمود3
الجنس	التكرار	النسبة
ذكور	96	48%
إناث	104	52%
الكلي	200	100%

2- توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر:

قُسِّمت عينة الدراسة إلى أربع مجموعات عمرية :

المجموعة الأولى : الأعمار من ستة أشهر لسنتين ضمناً

المجموعة الثانية : الأعمار من سنتين لخمس سنوات ضمناً

المجموعة الثالثة : الأعمار من خمس سنوات لعشر سنوات ضمناً

المجموعة الرابعة : الأعمار من عشر سنوات لثلاث عشرة سنة ضمناً

بمتوسط عمر 6.4 سنة ، الوسط 6 ، الانحراف المعياري 3.52

جدول (7): توزع أفراد العينة حسب العمر

المجموعة العمرية /سنة	العدد	النسبة
0,5-2	29	15%
2_5	56	27%
5_10	79	40%
10_13	36	18%
الكلي	**200**	**100%**

3- توزع قيم أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية لدى أفراد عينة الدراسة :

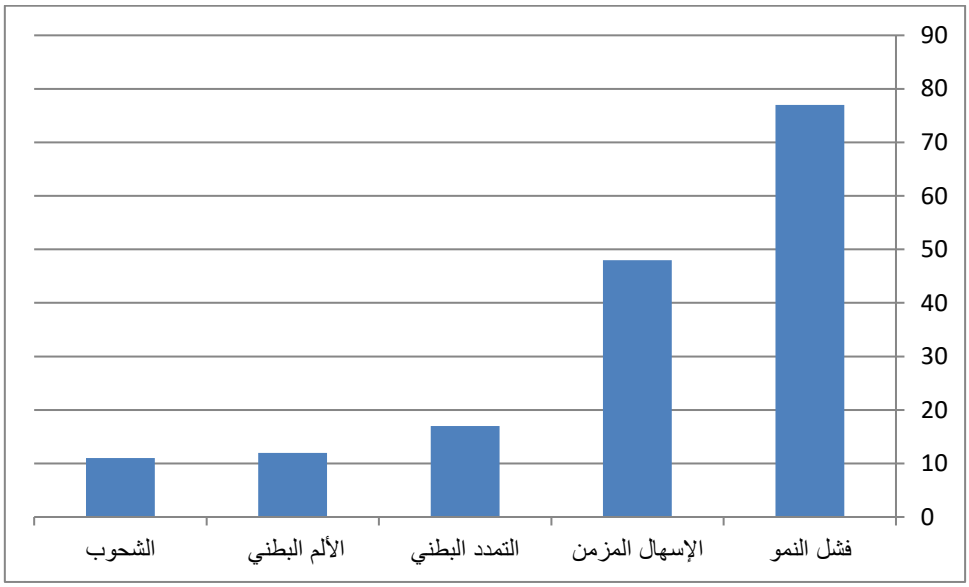
بلغ متوسط قيم أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية 144.9 وتراوحت القيم من 0.29 إل 800 وحدة دولية /مل بانحراف معياري 212.12

الأضداد	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
	144.9	212.12	0.29	800

4- توزع أفراد عينة الدراسة وفق الأعراض والتظاهرات السريرية :

كانت أعلى نسبة لفشل النمو بنسبة 77 %، يليها الإسهال المزمن بنسبة 48%، يليها الألم البطني بنسبة 17%، ثم التمدد البطني بنسبة 12%، وأقل نسبة للشحوب 11% .

مخطط(2) : توزع أفراد العينة حسب الأعراض السريرية



5- توزع أفراد عينة الدراسة حسب مجموعات الخطورة :

كانت مجموعات الخطورة الملاحظة في دراستنا ضمن هذه المجموعات : (الداء السكري النمط الأول – الأمراض المناعية الأخرى – أطفال متلازمة داون – القرابة)

وكان التوزع كما يأتي :

جدول(8): توزع أفراد العينة حسب مجموعات الخطورة

مجموعة الخطورة	العدد/200	النسبة/100%
السكري نمط أول	20	10%
أمراض مناعية أخرى	2	1%
متلازمة داون	2	1%
القرابة	1	0,5%

6- توزع أفراد عينة الدراسة وفق نتيجة خزعة الأمعاء :

كانت الخزعات الإيجابية 46 خزعة بنسبة 23%، والخزعات السلبية 154 خزعة بنسبة 77%

جدول (9): توزع أفراد العينة حسب نتيجة خزعة الأمعاء

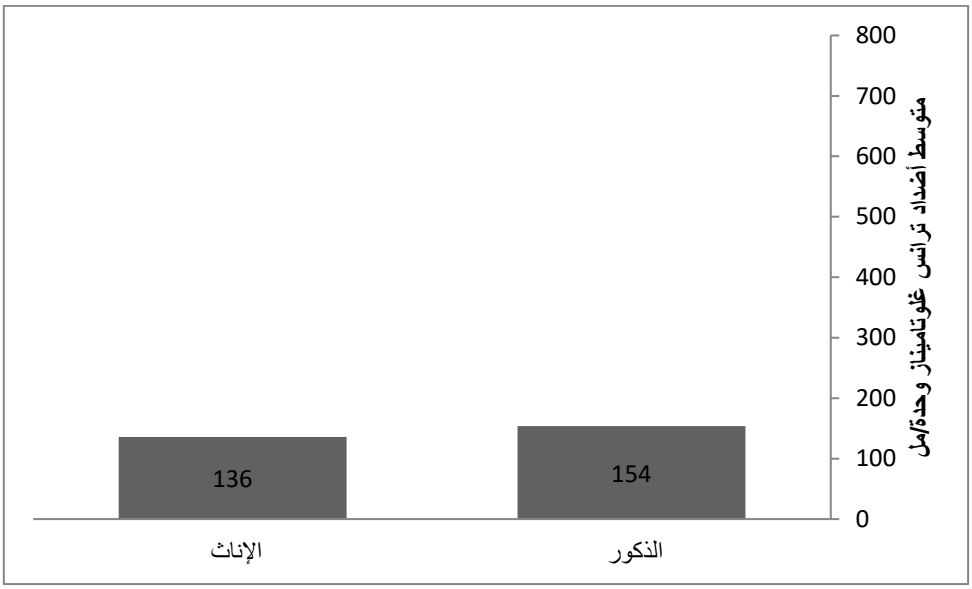
الخزعة	العدد	النسبة
إيجابية	46	23%
سلبية	154	77%

ثانياً- الدراسة الإحصائية التحليلية :

1- دراسة الفرق بين قيم أضداد الترانس غلوتاميناز والجنس :

كان هناك فرق بمتوسط قيم أضداد الترانس غلوتاميناز بين الإناث والذكور لدى عينة الدراسة، وكانت هذه القيم أعلى لدى الذكور، ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار (T-test) وكانت قيم P-value=0.57> 0.05، ولذلك لايوجد فرق مهم إحصائياً بين الجنسين بمتوسط قيم أضداد الترانس غلوتاميناز .

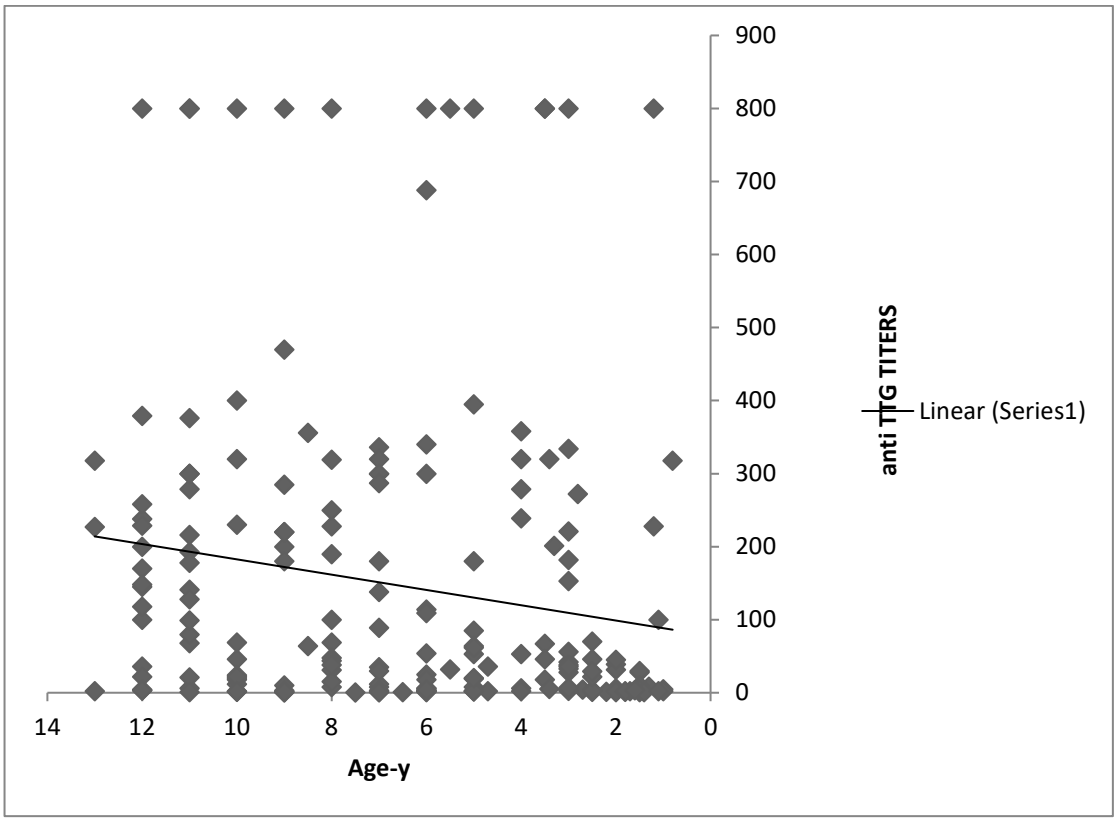
مخطط(3):الفرق بين قيم أضداد الترانس غلوتاميناز والجنس



2-دراسة العلاقة بين قيم أضداد الترانس غلوتاميناز والعمر :

تمت هذه الدراسة عن طريق معامل الارتباط correlation coefficient لبيرسون Pearson وذلك لتحديد إمكانية أن تكون قيم أضداد الترانس غلوتاميناز مشعراً تنبؤياً أفضل مع ارتفاع العمر وكانت النتائج (R=0.16)، وبما أن قيمة R كانت قريبة من الصفر تبين أنه لايوجد فرق مهم إحصائياً بين المصليات والتقدم بالعمر .

مخطط(4): العلاقة بين قيم أضداد الترانس غلوتاميناز والعمر



3- دراسة العلاقة بين نتيجة الخزعة والجنس :

تمت هذه الدراسة لمعرفة وجود علاقة بين الخزعات الإيجابية والسلبية والجنس، وتم ذلك بوساطة اختبار Chi-square . حيث كانت الخزعات الإيجابية لدى الذكور 19 خزعة والخزعات السلبية لديهم 77 ،أما الإناث فكانت خزعاتهم الإيجابية 27 والسلبية 77 .وكانت قيمة ال chi-square=1.07 <5.99 ،إذن تكون قيمة p-value>0.05 ولذلك فإنه لافرق مهم إحصائياً.

جدول (10): العلاقة بين نتيجة الخزعة والجنس

	خزعة إيجابية	خزعة سلبية	الكلي
ذكور	19	77	96
إناث	27	77	104
الكلي	46	154	200

4- دراسة العلاقة بين نتيجة الخزعة والعمر :

تم إجراء اختبار T-test لمعرفة فيما كان هنالك فرق هام إحصائياً بنتيجة الخزعة بالتقدم بالعمر، وتبين أن العمر الوسطي للخزعات الإيجابية 7.5 سنة بانحراف معياري 3.48 والعمر الوسطي للخزعات السلبية 6 سنة بانحراف معياري 3.46، وكانت قيمة P-value< 0.05 بمجال ثقة (0.49-2.7) ولذلك فإنه لافرق مهم إحصائياً بين المجموعتين العمريتين للخزعات الإيجابية والسلبية .

جدول (11): العلاقة بين نتيجة الخزعة والعمر

الخزعات	الوسطي Mean	الانحراف المعياري SD
إيجابية	7.5	3.48
سلبية	6	3.46

5- دراسة العلاقة بين الخزعة ومستويات أضداد الترانس غلوتاميناز:

أُجري اختبار T-test لمعرفة فيما إذا كان هنالك فرق مهم إحصائياً بين القيم المتزايدة للأضداد، وتبين أن وسطي قيم الأضداد للعينات إيجابية الخزعة 353 بانحراف معياري 244.7 ووسطي قيم الأضداد للعينات سلبية الخزعة 82.7 بانحراف معياري 154.9 وكانت قيمة الP-value 0.05>>وهناك فرق مهم إحصائياً بين مجموعتي أضداد العينات إيجابية وسلبية الخزعة .

جدول (12): العلاقة بين الخزعة وأضداد الترانس غلوتاميناز

الخزعات	الوسطي للأضداد Mean	الانحراف المعياري SD
إيجابية	353	244.7
سلبية	82.7	154.9

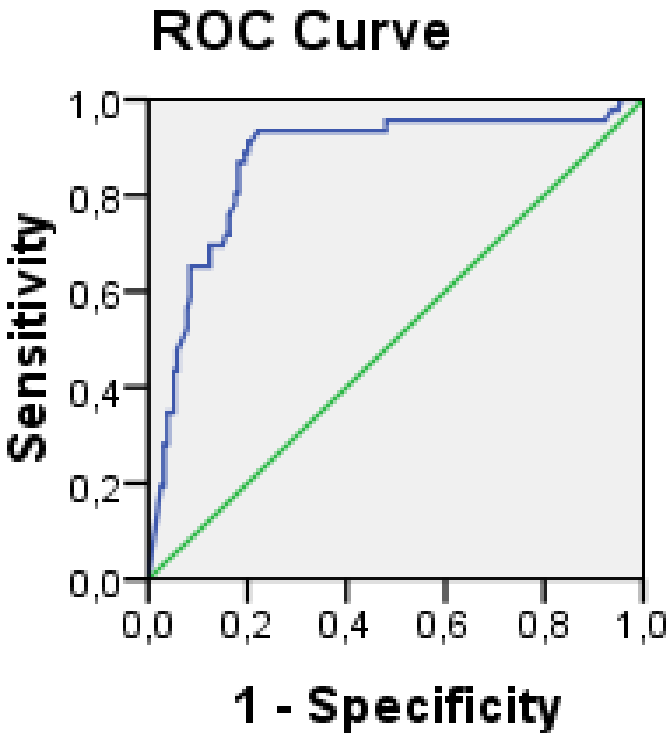
6-دراسة أضداد الترانس غلوتاميناز بصفتها مشعراً إنذارياً في التنبؤ عن وجود الداء الزلاقي :

وتم ذلك عن طريق إجراء منحنى ROC curve وحساب الحساسية والنوعية إضافة إلى القيمة الحدية cut off value والقيم التنبوئية الإيجابية والسلبية .

حيث تم تحليل منحنى ROC بوضع الحساسية مقابل (1- النوعية) لدى قيم مختلفة لأضداد ترانس غلوتاميناز، فتبين برسم المنحنى أن المسافة تحت المنحنى AUROC كانت 0.87 مع خطأ انحرافي 0.32 ومجال ثقة (0.80-0.93)

AUC(with95%CI)=0.87

مخطط(5): منحني ROC لأضداد الترانس غلوتاميناز IgA



وعليه فإن قيم أضداد الترانس غلوتاميناز مشعر جيد (good test)بالتنبؤ بوجود الداء الزلاقي.

وبحساب القيمة الحدية المثلى التي تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً كانت تلك القيمة أكبر أو تساوي **99.5**

بعد معرفة القيمة الحدية = **99.5** أصبحت النتائج الإحصائية كمايأتي :

أضداد ترانس غلوتاميناز ≥99.5 (مجموعة الأضداد المرتفعة)

أضداد ترانس غلوتاميناز < 99.5 (مجموعة الأضداد غير المرتفعة التي تسمى اصطلاحاً سلبية)،

والأفراد إيجابيو الخزعة هم مرضى زلاقيين

الأفراد سلبيو الخزعة غير زلاقيين

جدول (13) : تصنيف مجموعة الدراسة وفق القيم العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز IgA

	أضداد مرتفعة	**أضداد سلبية**	**الكلي**
زلاقيين	43	3	46
غير زلاقيين	34	120	154
الكلي	77	123	200

وبلغت الحساسية 97%، والنوعية 78%، كما بلغت القيمة التنبؤية الإيجابية PPV 55%، والقيمة التنبؤية السلبية NPV 97%.

وهنا سندرس العلاقات الآتية :

1- العلاقة بين إيجابية الأضداد المرتفعة والخزعة لدى مجموعتي الجنس:

🚹 الذكور:

لمعرفة فيماإذا كان هنالك فرق إحصائي مهم لقيم أضداد الترانس الغلوتاميناز لدى مجموعتي المرض (زلاقيين-غير زلاقيين) لدى الذكور أُجري اختبار Chi-square وكانت قيمة P-value =0.000<0.05 بفرق إحصائي مهم بين المجموعتين

والجدول الآتي يبين هذه النتائج:

جدول(14): العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgA المرتفعة ووجود المرض لدى الذكور:

ذكور	أضداد إيجابية	أضداد سلبية	الكلي
زلاقيين	17	2	19
غير زلاقيين	16	61	77
الكلي	33	63	96

وكانت الحساسية للتحليل بالنسبة للمرض 89%والنوعية 79% PPV 51% و NPV 96% عند الذكور.

🚺 الإناث :

لمعرفة فيماإذا كان هنالك فرق إحصائي مهم لقيم أضداد الترانس الغلوتاميناز لدى مجموعتي المرض (زلاقيين-غير زلاقيين) لدى الإناث أُجري اختبار Chi-square وكانت قيمة P-value 0.000<0.05= بفرق إحصائي مهم بين المجموعتين.

الجدول الآتي يبين هذه النتائج:

جدول(15): العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgA المرتفعة ووجود المرض لدى الإناث

إناث	أضداد إيجابية	أضداد سلبية	الكلي
زلاقيين	26	1	27
غير زلاقيين	18	59	77
الكلي	44	60	104

وكانت الحساسية للتحليل بالنسبة إلى المرض 96%والنوعية 76% PPV59% و NPV98% عند الإناث.

2- العلاقة بين إيجابية الأضداد المرتفعة والخزعة لدى مجموعات العمر:

لحساب هذه العلاقة تم أخذ مجموعتين عمريتين من المجموعات المذكورة سابقاً في الدراسة الوصفية، وهي مجموعة الأطفال تحت عمر السنتين (مجموعة أطفال الإرضاع الوالدي)، ومجموعة الأطفال فوق السنتين،ومجموعة أطفال التغذية المتنوعة .

الأطفال أقل من سنتين :

لمعرفة فيما إذا كان هنالك فرق إحصائي مهم لقيم أضداد الترانس الغلوتاميناز لدى مجموعتي المرض (زلاقيين-غير زلاقيين) لدى الأطفال أقل من سنتين أُجري اختبار Chi-square وFisherكانت قيمة P-value=0.3>0.05 أي لافرق مهم إحصائياً بين المجموعتين.

جدول(16): العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgAالمرتفعة ووجود المرض لدى الأطفال < سنتين:

أقل من سنتين	أضداد إيجابية	أضداد سلبية	الكلي
زلاقيين	1	2	3
غير زلاقيين	3	23	26
الكلي	4	25	29

وكانت الحساسية للتحليل بالنسبة إلى لمرض = 33% والنوعية= 88% وPPV= 25% و NPV= 92% عند الأطفال أقل من سنتين.

ومنه نستنتج أن لأضداد ترانس غلوتاميناز أهمية ضعيفة في هذه الفئة العمرية.

الأطفال أكبر من سنتين :

لمعرفة فيما إذا كان هنالك فرق إحصائي مهم لقيم أضداد الترانس الغلوتاميناز لدى مجموعتي المرض (زلاقيين–غير زلاقيين) لدى الأطفال أكبر من سنتين أُجري اختبار Chi–square،كانت قيمة P–value=0.000<0.05 وبالتالي هناك فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين.

جدول(17): العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgAالمرتفعة ووجود المرض لدى الأطفال >سنتين:

أكبر من سنتين	أضداد إيجابية	أضداد سلبية	الكلي
زلاقيين	42	1	43
غير زلاقيين	31	97	128
الكلي	73	98	171

وكانت الحساسية للتحليل بالنسبة إلى المرض = 97% والنوعية= 75% وPPV= 57% و NPV= 99% عند الأطفال أكبر من سنتين.

الفصل الثالث : المناقشة DISCUSSION

إن أهم مفاتيح التشخيص لدى الأطفال الواقعين ضمن دائرة الشك للداء الزلاقي (أكثر أنماط سوء الامتصاص شيوعاً لدى الأطفال)هو الخزعة المعوية التي لاتزال المعيار الذهبي لتشخيص الداء الزلاقي ، ولكنها كذلك لاتزال تُعد إجراءً غازياً لايوافق عليه بعض المرضى أو ذووهم ، عدا عن خطورة التخذير العام الواجب إجراؤه للحصول عليها وكلفتها التي تُعد عالية لدى بعضهم وعدم توافرها في جميع الأماكن والتحضير لإجراءها الذي قد يؤخر من التشخيص والبدء بالعلاج؛ فالبحث عن وسيلة تشخيصية تغني عنها تكون أسرع وأشيع توافراً وأقل رضاً وكلفةً يوافق عليها المريض أو ذووه أصبح ضرورة تشكل هاجساً لدى المختصين ، وبما أن أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA تُعد الأداة المبدئية التي تُجرى حسب توصيات الجمعية الأوروبية لأمراض الهضم والكبد والتغذية عند الأطفال ESPHGAN[2]، فإن دراسة الأهمية التشخيصية لهذه الأضداد والوصول إلى قيمة معيارية يمكن عندها الاستغناء عن هذه الخزعة أو التقليل من استخدامها أصبح أمراً واجباً .

ففي دراستنا المجراة في مشفى الأطفال الجامعي – دمشق والتي شملت 200 طفلٍ راجعوا عيادة الهضمية أو قُبلوا داخلياً ضمن المشفى والمشكوك بإصابتهم بالداء الزلاقي وأُجرى لهم عيار أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA منهم 96 طفلاً من الذكور، بنسبة 48% و104 طفلٍ من الإناث بنسبة 52% منهم 29 طفلاً بأعمار أقل من سنتين (ضمن فترة الإرضاع الوالدي) و171 طفلاً بأعمار أكبر من سنتين (ضمن مدة التغذية المتنوعة) وبعمر وسطي 6 سنوات .

- تنوعت الأعراض التي أدخلتهم ضمن الشك السريري؛ فكان العرض الأشيع لديهم فشل النمو بنسبة 77%، يليه الإسهال االمزمن بنسبة 48%، يليه الألم البطني بنسبة 17% ثم التمدد البطني بنسبة 12%، وأخيراً الشحوب بأقل نسبة 11% حسب السجلات المدونة في المشفى .

- أما مجموعات الخطورة فكانت النسبة الأعلى للداء السكري من النمط الأول بنسبة 10%، وتشاركت الأمراض المناعية الأخرى ومتلازمة داون نسبة 1% أما أقل نسبة فكانت لجهة القرابة من الدرجة الأولى .

- **هؤلاء الأطفال جميعهم أُجريتلهم أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA مع عيار ال IgA الكلي ، وكان متوسط أضداد الترانس غلوتاميناز 144.9 بانحراف معياري SD 212.**

- كما أُجريت الخزعة العفجية لجميعهم ضمن المشفى وفق البروتوكول المذكور سابقاً (صفحة 42-43)، وكانت الخزعات إيجابية ل 46 طفلاً بنسبة 23%، أما الأطفال سلبيو الخزعة كانو 154 طفلاً بنسبة 77 %.

- لم يكن هنالك فرق مهم بمتوسط **أضداد الترانس غلوتاميناز** النسيجية بين **الذكور والإناث** حيث كان المتوسط لدى الذكور 154، ولدى الإناث 136 بفرق غير مهم إحصائياً P-value >0.05 حسب اختبار T-test .

- كما لم يكن هنالك ارتباط بين قيم **أضداد الترانس غلوتاميناز** و**العمر** حيث كانت معامل الارتباط لبيرسون =0.17أقرب للصفر إذن فليست أضداد الترانس غلوتاميناز مشعراً تنبوئياً أفضل مع تقدم العمر

- كذلك لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً بين **نتيجة الخزعة** بين **الذكور** و**الإناث** فمن الخزعات الإيجابية كانوا 19 ذكراً و 27 أنثى ، ومن الخزعات السلبية كانوا 77 ذكراً و77 أنثى بفرق غير مهم وقيمة P-value>0.05 حسب اختبار مربع كاي .

- كما لم يكن هنالك فرق مهم بنتيجة الخزعة مع العمر، فكان متوسط أعمار مرضى الخزعات الإيجابية 7.5 سنة، ومتوسط أعمار مرضى الخزعات السلبية 6 سنوات بفرق غير مهم إحصائياً وقيمة P-value>0.05 حسب اختبار T-test .

- وعند دراسة العلاقة بين مستويات أضداد الترانس غلوتاميناز IgA والأطفال إيجابيي وسلبيي الخزعة تبين لدينا فرق مهم بين المجموعتين فكان متوسط قيم هذه الأضداد لدى الأطفال إيجابيي الخزعة 353، أما لدى الأطفال سلبيي الخزعة فكان المتوسط 82.7 بفرق مهم إحصائياً و P-value<< 0.05 حسب اختبار T-test منه نجد أن هنالك علاقة واضحة بين الأضداد وإيجابية وسلبية الخزعة .

- وانطلاقاً من هذه العلاقة، ولحساب القيمة من أضداد الترانس غلوتاميناز، التي تعطي أكبر حساسية ونوعية معاً في تشخيص الداء الزلاقي أُجري اختبار منحنى ROC وكانت المساحة تحت المنحنى AUC=0.87 أي إن أضداد الترانس غلوتاميناز تشكل مشعراً تنبوئياً جيداً في تشخيص الداء الزلاقي . وأن القيمة الحدية cutoff تساوي **99.5** التي تعطي مجموع أكبر حساسية ونوعية، فقد كانت الحساسية 97%، والنوعية 78%، والقيمة التنبوئية الإيجابية 55%، والقيمة التنبوئية السلبية 97%.

إذن فالقيم السلبية للتحليل تمتاز بقيمة تنبوئية سلبية عالية، وهذا مايوافق توصيات ال ESPHGAN بعدم إجراء الخزعات النسيجية في حال سلبية الأضداد ولكن القيمة التنبوئية الإيجابية التي نتجت لدينا لاتدعم الاستغناء عن الخزعة أو التحاليل المصلية النوعية الأخرى لتشخيص الداء الزلاقي في المستويات العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز IgA، ولكنها تبقيها أداة جيدة للتشخيص حسب موجودات التحاليل الأخرى والخزعة النسيجية .،بحساسية 97% ونوعية 78%.

- بعد معرفة القيمة الحدية = **99.5**

تم تقسيم مجموعات الدراسة لأربع مجموعات :

- مجموعة المرضى إيجابيو الخزعة وهي مجموعة الزلاقيين
- ومجموعة المرضى سلبيو الخزعة الغير زلاقيين

- ومجموعة المرضى الذين تكون قيم أضداد الترانس غلوتاميناز أكبر أو تساوي القيمة الحدية والذين تم اصطلاح تسميتهم بمجموعة الأضداد المرتفعة.
- ومجموعة المرضى الذين تكون قيم أضداد الترانس غلوتاميناز أقل من القيمة الحدية، والذين تم اصطلاح تسميتهم بمجموعة الأضداد السلبية، فكانت النتائج وفق الجدول الآتي:

جدول (13) : تصنيف مجموعة الدراسة وفق القيم العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز IgA

	أضداد مرتفعة	أضداد سلبية	الكلي
زلاقيين	43	3	46
غير زلاقيين	34	120	154
الكلي	77	123	200

🚹 وبعد اعتماد هذا التقسيم دُرست العلاقة بين المرض(الداء الزلاقي) والأضداد لدى مجموعتي الذكور والإناث كلٍ منهما على حدة وكانت النتائج كما ياتي :

🚺 هناك فرق مهم إحصائياً بين المستويات العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز ووجود الداء الزلاقي وتشخيصيه لدى الذكور بقيمة P−value <<0.05 وكذلك لدى الإناث بقيمة P−value<<0.05 حساب اختبار T−test ممايدعم العلاقة الهامة بين أضداد الترانس غلوتاميناز وتشخيص الداء الزلاقي.

🚺أما لدى مجموعةالأطفال بعمر تحت السنتين فبينت النتائج أنه لافرق مهم إحصائياً لدى هذه المجموعة بين قيم المستويات العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز وتشخيص الداء الزلاقي بقيمة P−value>0.05 وبحساسية منخفضة تساوي 33% وقيمة تنبوئية إيجابية منخفضة كذلك 25% ممايدل على ضعف أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA كمشعر تشخيصي في هذه الفئة العمرية .

🚹 لكنه تبين من خلال دراسة الأطفال فوق عمر السنتين أن هناك فرقاً مهماً إحصائياً لدى هذه المجموعة بين قيم المستويات العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز وتشخيص الداء الزلاقي بقيمة P−

value<0.05وبحساسية عالية 97% وقيمة تنبوئية إيجابية 57% ونوعية 75% وقيمة تنبوئية سلبية 99%، وهذا ما يعطي للقيم العالية لمستويات أضداد الترانس غلوتاميناز قيمة تشخيصية مهمة في هذه الفئة العمرية .

ونتيجة نهائية لدراستنا :

هنالك علاقة مهمة بين المستويات العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA والخزعة النسيجية، وهي تُعد مشعراً مهماً لتشخيص الداء الزلاقي، ولكنه لايُغني عن الخزعة النسيجية، وهذا مايوافق توصيات ال ESPHGAN.

وبالعودة للدراسات العالمية المنشورة حتى الآن :

جرت مقارنة دراستنا بدراسة **Meena.Daleep K..et al في الهند** عام 2019 [55]التي شملت سبعين 70 طفلاً تتراوح أعمارهم بين ستة أشهر و ثمانية عشر عاماً، كان مشتبهاً بإصابتهم بالداء الزلاقي، اعتماداً على الأعراض والعلامات السريرية ،وتم قياس مستويات أضداد ترانس غلوتاميناز لديهم فكان منهم 66 طفلاً إيجابيو التحليل، و 4 أطفال تحاليلهم طبيعية حسب قيمة UNL ضمن الكيت المستخدم في تلك الدراسة. كما تم قياس مستويات أضداد IgA لديهم.توزع الجنس في هذه الدراسة بنسبة 53% للذكور و 47% للإناث بعمر وسطي 7 سنوات قريب من العمر الوسطي لدراستنا وبنسبة أطفال تحت عمر السنتين 9% وبين السنتين والخمس سنوات بنسبة 35%، أما بين ست سنوات وعشر سنوات فكانت بنسبة 36% وبين عشر وخمس عشرة سنة بنسبة 16% وبأعمار بين خمس عشرة سنة وثماني عشرة سنة بنسبة 3% ، وكانت هذه النسب قريبة من دراستنا بالأعمار الأكبر من سنتين ، كان العرض الأشيع هو الشحوب بنسبة 68% بفارق مهم عن دراستنا، قد يفسر بتأخر مراجعة الأهالي لهذا العرض

لأعمار أكبر من مجال دراستنا، يليه فشل النمو بنسبة 65%، وهذه النسبة قريبة من دراستنا ثم التمدد البطني بنسبة 57%، والإسهال المزمن بنسبة 47%، ثم الألم البطني بنسبة 36%.

وكانت نسبة الخزعات الإيجابية بهذه الدراسة 95% والسلبية بنسبة 5% بفرق مهم عن دراستنا حيث كانت نسبة الخزعات الإيجابية 23% ،قد يُعزى هذا الفرق لسببين؛ الأول شيوع انتشار الداء الزلاقي في مكان دراسة المقارنة (الهند) بفرق مهم عن نسبة انتشار هذا الداء في مكان دراستنا (سورية)، والثاني شيوع الأسباب الأخرى التي تتظاهر بأعراض مشابهة لتلك الأعراض المشاهدة في الداء الزلاقي(مثل: سوء التغذية).

وبدراسة العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgA والخزعة وجدت علاقة مهمة بفرق إحصائي هام وقيمة P-value<0.05 بشكل مشابه لدراستنا .

ثم جرى حساب القيمة الحدية التي تحقق أعلى حساسية ونوعية معاً فكانت 115 وحدة / مل بحساسية 76% ونوعية 100% و PPV 100% و NPV 17% في حين كانت قيم دراستنا للقيمة الحدية 99.5 وحساسية 97% ونوعية 78% و PPV 55% و NPV 97%. قد يُعزى هذا الفرق لأسباب عدة، أهمها أن نسبة الخزعات الإيجابية في دراسة المقارنة أكبر على نحو واضح عن دراستنا، وهذا ما أعطى قيماً تنبوئيةً إيجابيةً أعلى من دراستنا إضافة إلى تأثير حذف الأضداد السلبية في نمط دراسة المقارنة على القيم التنبوئية الإيجابية والسلبية، التي لم تُحذف في دراستنا بسبب إجراء خزعات معوية لجميع هؤلاء المرضى ذوي الشك السريري وظهور خزعات إيجابية لديهم .

كما تمت دراسة العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز والعمر لمعرفة إن كان هناك ارتباط هام بين قيم الأضداد والتقدم بالعمر، فلم يكن هناك علاقة بينهما كما هو الحال في نتائج في دراستنا.

توصلت الدراسة الهندية لنتيجة نهائية : يمكن الاستغناء عن الخزعة مع الأفراد المشتبه بإصابتهم بالداء الزلاقي مع مستويات عالية لأضداد الترانس غلوتاميناز، لكن لا يمكن تعميم القيمة الحدية في كيت الدراسة لديهم على باقي القيم الحدية للكيتات المتنوعة .

كما جرت مقارنة دراسة **Hawamdeh Hasan et al في الأردن** عام 2016 [56] بدراستنا ، شملت دراستهم واحداً وثمانين 81 طفلاً تراوحت أعمارهم بين العام و ثلاثة عشر عاماً، كان مشتبهاً بإصابتهم بالداء الزلاقي اعتماداً على الأعراض والعلامات السريرية ومجموعات الخطورة ،وتم قياس مستويات أضداد ترانس غلوتاميناز لديهم فكان منهم 51 طفلاً إيجابيي التحليل و 30طفلاًسلبيي التحليل حسب قيمة مختارة (وهي 180 وحدة /مل التي تمثل عشرة أضعاف UNL في دراستهم الذي يساوي 18 وحدة/مل)، كما تم قياس مستويات أضداد IgA الكلي لديهم.توزع الجنس في هذه الدراسة بنسبة 39.5% للذكور و 60.5% للإناث بعمر وسطي 4 سنوات أقل من العمر الوسطي لدراستنا ، كان العرض الأشيع هو قصر القامة بنسبة 47% . وتم إدخال مجموعات الخطورة في هذه الدراسة فكانت نسبة الأطفال المصابين بالداء السكري 25% أما قصور الدرق فكانت نسبته 12.3% والأطفال بتاريخ عائلي إيجابي بنسبة 26% وجميع نسب أطفال مجموعات الخطورة أعلى على نحوٍ واضح عن النسب في دراستنا .

وكانت نسبة الخزعات الإيجابية بهذه الدراسة 81.5% والسلبية بنسبة 18.5% بفرق هام عن دراستنا حيث كانت نسبة الخزعات الإيجابية 23% ،قد يُعزى ذلك للنسبة العالية من أطفال مجموعات الخطورة مقارنة بدراستنا حيث لم تحتل هذه الشريحة نسبة مهمة من عينة دراستنا .

وبدراسة العلاقة بين أضداد الترانس غلوتاميناز IgA والخزعة وُجد علاقة مهمة بفرق إحصائي مهم وقيمة P−value<0.05 بشكل مشابه لدراستنا .

ثم تم حساب الحساسية والنوعية والقيمة التنبوئية الإيجابية والقيمة التنبوئية السلبية للأضداد الأكبر من عشر أضعاف ال UNLفكانت الحساسية 81.6% ونوعية 65.6% و PPV78.4% و NPV70% حيث كانت هذه القيم قريبة إلى حد ما من قيم دراستنا للقيمة الحدية 99.5 وحساسية 97% ونوعية 78% و PPV 55% و NPV 97%.وبفارق أقل من الدراسة الهندية، قد يُعزى هذا الفرق لأسباب عدة أهمها أن نسبة الخزعات الإيجابية في دراسة المقارنة أكبر عن دراستنا،وهذا ماأعطى قيماً تنبوئيةً إيجابيةً أعلى من دراستنا،ولكن بنسبة أقل من الدراسة كما أنه لم يتم حذف الأضداد السلبية في هذه الدراسة كما هو الحال في دراستنا .

كما توصلت الدراسة الأردنية لنتيجة نهائية مشابهة لنتيجة دراستنا بوجود ارتباط قوي بين القيم العالية لأضداد ترانس غلوتاميناز النسيجية IgA والخزعة النسيجية وهي تعد مشعراً مهماً، ويمكن الاستغناء عن الخزعة عندما يتم دعمه بأضداد الإندوميزيوم وال HLA .

ويبين الجدول الآتي مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية :

جدول(18): المقارنة مع الدراسات العالمية

الدراسة	السنة	عدد الأفراد	شيوع الجنس	العمر/سنة	العرض الأشيع	cutoff	حساسية	نوعية	PPV	NPV	إمكانية الاستغناء عن الخزعة
هندية	2019	70	ذكور	18-0.5	الشحوب	115	%76	%100	%100	%17	نعم
أردنية	2016	81	إناث	13-1	قصرالقامة	180	%81.6	%65.6	%78.4	%70	لا
دراستنا	2023	200	إناث	13-0.5	فشل النمو	99.5	%97	%78	%55	%97	لا

محددات الدراسة وصعوباتها:

- عدم توفر اختبار أضداد الترانس غلوتاميناز IgA على نحوٍ دائم مع العيار الكلي لأضداد IgA في مشفى الأطفال الجامعي، والحاجة إلى إجرائه في مخابر خاصة خارجية أحياناً.
- التسجيل الورقي للمعلومات الخاصة بمرضى العيادة الهضمية والأطفال المقبولين داخلياً دون تسجيل محوسب لهذه المعلومات، وهذا ماصعّب الوصول إليها.
- عدم وجود ورقة خاصة بالمعلومات المطلوب وجودها ضمن سجلات المرضى الذين يُشّك بإصابتهم بالداء الزلاقي.
- عدم التزام ذوي المرضى بمواعيد المراجعة للأطفال وإعادة التقييم السريري والمخبري وهذا ما شكل صعوبةً في إمكانية متابعة وضعهم .

الفصل الرابع : الاستنتاجات CONCLUSIONS

يمكن أن نستنتج الآتي من خلال دراستنا:

- هناك علاقة مهمة بين المستويات العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز ونتيجة خزعة الأمعاء لدى مرضى الداء الزلاقي .
- تُعد المستويات العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgAمشعراً مقبولاً لتشخيص الداء الزلاقي عند القيمة الحدية 99.5 بقيمة تنبوئية إيجابية 55% ونوعية 78%، ولكن مازالت الحاجة لإجراء الخزعة المعوية قائمة، أو دعم التشخيص بإجراء أضداد الإندوميزيوم وال HLA ، وهذا يوافق توصيات ال ESPHGAN .
- يُعد عيار أضداد الترانس غلوتاميناز IgA مشعراً تشخيصياً ممتازاً في نفي الداء الزلاقي للقيم السلبية منها ،بقيمة تنبوئية سلبية عالية 97% ، وهذا أيضاً يوافق توصيات الجمعية الأوروبية لأمراض الهضم والكبد والتغذية عند الأطفال ESPHGAN .
- إن عيار أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية IgA ليس عاملاً مرتبطاً بالجنس أو بالعمر.
- لعيار أضداد الترانس غلوتاميناز أهمية ضعيفة في تشخيص الداء الزلاقي ضمن مجموعة الأطفال تحت عمر السنتين (فترة الإرضاع الوالدي) بحساسية 33% وقيمة تنبوئية إيجابية 25% ونوعية 88% وقيمة تنبوئية سلبية 92%.

الفصل الخامس : المقترحات والتوصيات & SUGGESTIONS

RECOMMENDATIONS

- تجنب إجراء الخزعة المعوية لدى المرضى سلبيي أضداد الترانس غلوتاميناز مع مراقبة لاحقة لهم .
- العمل على توفير تحليل أضداد الترانس غلوتاميناز IgA على نحوٍ دائم ضمن مخابر مشفى الأطفال الجامعي مع أضداد ال IgA الكلي .
- التقليل من استخدام أضداد الترانس غلوتاميناز لدى الأطفال بعمر أقل من سنتين .
- حوسبة المعلومات الخاصة بالمرضى ضمن العيادة الهضمية وتقارير تخريج المرضى المقبولين داخل المشفى لسهولة الوصول إليها وعدم ضياعها .
- إمكانية وضع ورقة عمل خاصة بمرضى مجموعات الشك بالداء الزلاقي لعدم إغفال تسجيل أي من المعلومات الخاصة بالمريض ، وهي تتضمن: اسم المريض– العمر – القصة التغذوية المفصلة السابقة والحالية – الأعراض – موجودات الفحص السريري(الطول – الوزن) – القصة الدوائية– نتائج التحاليل المخبرية مع القيم المرجعية –عوامل الخطورة .
- إيجاد آلية لربط ذوي الأطفال بمواعيد المراجعة وإعادة التقييم مثل التواصل الهاتفي، أو عن طريق شبكة الإنترنت، مع ربط المرضى بمختص مماثل ضمن منطقة سكنهم في حال كانت بعيدة عن المشفى.
- إجراء بحوث مستقبلية تخص الدراسة الإحصائية لتوزع انتشار الداء الزلاقي ضمن الجمهورية العربية السورية .

المراجع (REFERENCES):

1-Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY(2013). Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. **Aliment PharmacolTher**; (38)p-p: (45-226).

2- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al(2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** ;54(1)P-P:(136-160).

3- Wyllie.R, Hyams.J.S, &Kay.M . (2016).Celiac Disease. **Pediatricgastrointestinal and liver disease**(5th ed.,(34),p-p.395-404).Philadelphia:USA.Elsevier.

4- Esposito C, Captue I, Auricchio S &Troncone R.(2005). Tissue transglutamin ase and Celiac Disease.**Transglutaminase** vol 38,p-p(158-173).

5- Nieto G, Victor M.(2014) A history of celiac disease.In Rodrigo L and Pena A.**Celiac Disease and Non Celiac Gluten Sensitiviy**.Barcelona,Spain(p-p 45-59).

6- Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. **Spectrum of gluten-related disorders:consensus on new nomenclature and classification**.BMC Med 7,Feb,2012. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.049

7- Paulley JW(1954).Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea.Jejunal and lymph node biopsies.**Br Med J** (2)1318.

8-Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U,Riecken EO, et al.(1997).Identification of tissue transglutaminase as autoantigen of celiac disease**. Nat Med J** (7) P-P 797-801.

9- Meeuwisse G(1970).Diagnosis criteria in celiac disease.**Acta PaediatraScand** (59)461.

10-Husby S, Koletzko S, Karopaney S et al(2012) The European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition giudlines for the diagnosis of celiac disease. **Pediatra J** P-P(136-160).

11-Singh P, Arora A, Strand T.A, Leffler D.A, Catassi C, Green P.H.etc .(2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis**. Clinical Gastroenterology and Hepatology**. 16 :p-p(823-836).

12-El-Metwally A, Toivola P , AlAhmary K, Bahkali S, AlKhathaami A, et al. (2020) **The epidemiology of Celiac Disease in the general population and high-risk group in arab countries: a systematic review**. Biomed Res Int.4,June,2020.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 7292982/.

13- Ribeira M, Nunes J, Branlard G, Carrillo JM, Rodriguez M et al(2013).One hundred years of grain omics:identifying the glutens that feeding the world.**Journal of Dexoteome Research**.(36) p-p(455-462).

14- Perrotta G, Guerrieri E (2022) Celiac disease: definition, classification, historical and epistemological profiles, anatomopathological aspects, clinical

signs, differential diagnosis, treatments and prognosis. Proposed diagnostic scheme for celiac disease (DSCNC). **Arch Clin Gastroenterol** 8(1): p-p(008-019).

15- Wyllie.R, Hyams.J.S, &Kay.M . (2016). The Small and Large Intestine. **Pediatricgastrointestinal and liver disease**(5th ed.,(34),p-p.345-359).Philadelphia:USA.Elsevier.

16- Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, et al (2000). Epidemic of coeliac disease in Swedish children. **Acta Paediat**(89)p-p(165-171).

17- Ivarsoon A, Myléus A, Norstrom M, et al(2013). Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. **Pediatrics**;131(20):p 687.

18- Stene, L.C, Honeyman, M. C, Hoffenberg, E. J, Haas, J. E, Sokol, -13R. J,& Emery, L. etc. (2006). Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. **The American journal of gastroenterology**101 (10) .p-p(2333-2340).

19- Jedwab CF, Roston BCMB, Toge ABFS, Echeverria IF, Tavares GOG, et al. **The role of probiotics in the immune response and intestinal microbiota of children with celiac disease**: a systematic review. Rev Paul Pediatr.1,Sep,2021. http: //dx. doi.org/ 10.1590/1984-0462/2022/40/2020447.

20-NistiO L, Fagnani Ck, Coto I, et al.(2006) Concordance, disease progression,and heritability of coeliac disease in Italian twins. **Gut** (55):P-P(803-808).

21- De Silvestri A, Capittini C, Poddighe D, Valsecchi C, Marseglia G, et al. (2018)HLA-DQ genetics in children with celiac disease: a meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ β chains. **PediatrRes** 83:p-p(564-572).

22- Shan L, Molberg O, Parrot I, et al (2002). Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. **Science** ;297.PP(2275-2279).

23- Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Parroni R, et al.(2000) Cytolytic mechanisms of intraepithelial lymphocytes in coeliac disease. **Clin Exp Immunol** (120)p-p:(235-240).

24-Broughton SE, Petersen J, Theodissis A, et al(2012). Biased T cell receptor usage directed against human leukocyte antigen DQ8-resticted gliadin peptides is associated with celiac disease. **Immunity**; (4):P-P(611-621).

25- Salvati VM, Mazzarella G, Gianfrani C, et al(2005). Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. **Gut**;54:P-P(46-53).

26-Garnier-Lengliné H, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM (2015). Celiac disease in children. **Clin Res Hepatol Gastroenterol** (39):p-p(544-551)

27- Cacciari E, Volta U, Lazzari R, et al(1985). Can antigliadin antibody detect symptomless coeliac disease in children with short stature? **Lancet** ;1(8444):p-p(1469-1471).

28-Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW (2021) Iron defi- ciency.**Lancet** 397:p-p(233-248).

29-Therrien A, Kelly CP, Silvester JA (2020) Celiac Disease: Extraintestinal manifestations and associated condictions. **J Clin Gastroenterol** 54: P-P(8-21).

30- Micic D, Rao VL, Semrad CE (2020) Celiac Disease and Its Role in the Development of Metabolic Bone Disease. **J Clin Densitom** 23: P-P(190-199).

31-Casella G, Bordo BM, Schalling R, Villanacci V, Salemme M, et al. (2016) Neurological disorders and celiac disease. **Minerva Gastroenterol Dietol** 62: p-p(197-206).

32- Valvano M, Longo S, Stefanelli G, Frieri G, Viscido A, et al. (2020) Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders. **Nutrients** 12:940.

33- Aine L, Maki M, Collin P, et al(1990). Dental enamel defects in celiac disease. **J Oral Pathol**;19:P-P(241-245).

34- Freeman HJ (2016) Endocrine manifestations in celiac disease. **World J Gastroenterol** 22: P-P(8472-8479).

35- Choi JM, Lebwohl B, Wang J, et al(2011). Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. **J ReprodMed** ;56(5-6):p-p(199-203).

36- Olen, O., Gudjónsdóttir, A. H., Browaldh, L., Hessami, M., Elvin, K., Liedberg, A. S., Neovius, M., & Grahnquist, L. (2012). Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease. **Journal of pediatric gastroenterology andnutrition**,55(6)p-p(695-700).

37-Nicolete CC, Tully TE.(1971) The duodenum in celiac sprue. **AmJRoentgenol Radium Ther Nucl Med**.; 113: p-p(248-254).

38-Brocchi E, Corazza G, Calet G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini U. (1988) .Endoscopic demonstraton of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. **N Engl J Med**.; 319:p-p(741-744).

39- Jabbari M, Wild G, Goresky CA et al.(1988). Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. **Gastroenterology**.; 95: p-p(1518-1522).

40- Brocchi E, Corazza GR, Brusco G, Mangia L, Gasbarrini G.(1996) Unsuspected celiac disease diagnosed by endoscopic visualizaton of duodenal bulb micronodules. **Gastrointest Endosc**.; 44: p-p(610-611).

41-Sanhueza Bravo E, Ibnez P, Araya R et al.(2010) . Experience with capsule endoscopy diagnostic tool for the small intestne. **Rev Med Chil**.; 138: p-p(303-308).

42-Blanco A, Agüero C, Cimmino D, Gonzalez N, Ibanez P, Pedreira S et al .(2014) The Role of Endoscopy in Celiac Disease and its Complicatons: Advances in Imaging Techniques and Computerizaton. A.**Celiac Disease and Non Celiac Gluten Sensitiviy**.Barcelona,Spain(p-p 171-202).

43-Oberhuber G, Granditsch G. The histopathology of coeliac disease(1999): time for a standardized report scheme for pathologists. **EurJGastroenterolHepatol**; 11:p-p(1185-1194).

44- Paul B, Kinra P, Nandi B et al (2019).Correlation of Serum Tissue Transglutaminase Antibody Levels and Marsh Grading of Duodenal Biopsy in

Patients of Celiac Disease.**Annals of Pathology and Laboratory Medicine** (6)p-p(141-148).

45-Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S & ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis (2012). Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence, report. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**(54)2,p-p(229-241).

46- Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S et al (2018) New coeliac disease treatments and their complications. **Gastroenterol Hepatol** 41:p-p(191-204).

47-DeJong GA, Koppelman SJ(2002)Transglutaminase Catalyzed Reactions :Impact on Food Applications . **Journal of Food Science**.67(8):p-p(2798-2806).

48- Clarke DD, Mycek MJ, Neidle A, Waelsch H.(1959).The incorporation of amines into proteins.Arch **Biochem Biophys**.(79)p-p(338-354).

49- Pisano JJ, Finlayson JS, Peyton MP.(1968).Cross- link in fibrin polymerizedbyfactor13:epsilon(gammaglutamyl)lysine.**Science**.160(3830) p-p(892-893).

50-Grenard P, Bates MK, Aeschlimann D.(2001).Evolution of transglutaminase gene cluster on human chromosome 15q15.Structure of the gene encoding transglutaminase X and a nivel gene family member ,transglutaminase Z.**The Journal of Biological Chemistry**.276(35).p-p(33066-33078).

51- Griffin M, Casadio R, Bergamini CM (2002). Transglutaminases:nature biological glues.**The Biochemical Journal**. 368(2)p-p(377-396).

52-Karpuj MV, Becher MN, Steinman L.(2002).Evidence for a role for trransglutaminase in Huntington's disease and potential therapeutic implications. **Neurchemistry International** .40(1):p-p(31-36).

53- Vermes I, Steur EN, Jirikowski GF, Haanen C.(2004),Elevated concentration of cerebrospinal fluid tissue transglutaminase in Parkinson,s disease indicating apoptosis. **Movment Disorders**.19(10):p-p(1252-1254).

54-DiaMetra(2018).Anti tissue transglutaminase IgA . Quantitative determination of IgA class antibodies against tissue transglutaminase in human serum or plasma. **DiaMetra S.r.l**.Italy.DCM108.7.

55- Meena.D.K, Akunuri Sh, Meena P, Bhramer A, Sharma S. D,Gupta R et al (2019).Tissue Transglutaminase Antibody and Its Association with Duodenal Biopsy in Diagnosis of Pediatric Celiac Disease.**Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr**. ;22(4):p-p(350-357).

56- Hawamdeh H, Al-Zoubi B, Al Sharqi Y, Qasrawi A, Abdelaziz Y, Barbar M.et al.**Association of Tissue Transglutaminase Antibody Titer with Duodenal Histological Changes in Children with Celiac Disease**.Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice.(4 ,July, 2016)http:/www.dx.doi.org/10.1155/2016/6718590.

Abstract

Introduction: Celiac disease (CD) is an immune-mediated systemic disorder elicited by the ingestion of wheat gliadin and related prolamins in genetically susceptible individuals, characterized by a variable combination of gluten dependent clinical manifestations, celiac disease-specific antibodies, human leukocyte antigen (HLA) DQ2 and/or DQ8 haplotypes, and enteropathy.CD forms a diagnostic challenge for too many clinicians. In practice, there have been many expensive and invasive diagnostic investigations. Doudenal biopsy is still the gold standard for diagnosing CD. Anti-tissue transglutaminase (tTg) IgA are considered the intial tool and the most frequently used serological marker for celiac disease diagnosis. Avoidance of the doudenal biopsy is a key importance for doctors now.

Objectives: The aim of the research is to study the relationship of anti-tissue transglutaminase IgA antibodies and the duodenal biopsy and evaluate the predictive values of them for making the diagnosis for CD in pediatric patients to determine if duodenal biopsy can be avoided.

Methods: The study took a place in Children's University Hospital in Damascus over aperiod of three years. It included 200 children (median age 6 years).Anti transglutaminase antibodes and doudenal biopsies were done for all children. An analysis of variances and statistical tests were performed for comparing the groups.A ROC curve was plotted to determine various cut-off values of anti- tissue transglutaminase IgA antibodies .

Results: Our study showed that there was a significant association between anti-tTG titers and the diagnosis of CD p-value < 0.05 . The cut off value of anti-tTG to predict CD was ≥ 99.5 U/ml (sensitivity 97%- specificity 78%-PPV55%- NPV 97%). For children ≤ 2 years anti-tTG antibodies had low predictive values(sensitivity 33%- specificity 88%- PPV 25% - NPV 92%).

Conclusion: There was a significant association between anti-tTG titers and the diagnosis of CD. High titers of anti-tTG are good parameter to diagnose CD. But the doudnal biopsy can't be avoided for diagnosis CD especially for children under 2 years.

Key words: Celiac Disease CD,Doudenal Biopsy,Anti-Tissue Transglytaminase anti-tTG

الأهمية التشخيصية لارتفاع مستويات أضداد ترانس غلوتاميناز في الداء الزلاقي دون الحاجة لإجراء خزعة أمعاء. العيسى

Syrian Arab Republic

Ministry of High Education

and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

Diagnostic Importance ofAntibodies in Celiac Dis High TTG Titers ease Without Necessity to do Intestinal Biopsy at Children University Hospital

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Pediatrics

By

Walaa Zuhair Homsi Al-Jassem Al- Esa

Supervisor

Dr. Jaber Mahmoud

Faculty of Medicine-Damascus University

2023