

دراسة العلاقة بين درجة الضمور الزغابي و كلاً من شدة التظاهرات السريرية ومستوى ارتفاع قيمة Anti- tissue transglutaminase IgA عند مرضى الداء الزلاقي البالغين

الدكتور ميلاد انطانيوس*

الدكتور هيثم يازجي**

رفيق عوض***

(تاريخ الإيداع 16 / 10 / 2016. قُبِلَ للنشر في 29 / 11 / 2016)

□ ملخص □

الداء الزلاقي هو مرض مناعي ذاتي تحدث فيه استجابة مناعية غير ملائمة تجاه الغلوتين تؤدي الى تأثيرات هضمية و جهازية مختلفة . للداء الزلاقي 4 أنماط (الكلاسيكي ، اللانمطي ، الصامت ، الكامن) . ان تشخيص المرض يتم عبر الربط بين القصة المرضية و الفحص السريري مع الاختبارات المصلية ونتائج التنظير العلوي و الخزعات المتعددة من العفج . تم اجراء هذه البحث لدراسة العلاقة بين anti-tTG IgA و شدة التغيرات النسيجية بالخزعة و من أجل دراسة العلاقة بين شدة التظاهرات السريرية و درجة الضمور الزغابي . أجريت دراسة للمرضى البالغين المراجعين لمشفى الأسد و تشرين الجامعيين مابين عامي 2015 و 2016 ، حيث أجري لهم أضداد anti-tTG نمط IgA وعندما كانت النتائج إيجابية أجرينا للمرضى تنظير هضمي علوي مع خزعات عفج و تم تشخيص الداء الزلاقي اعتمادا على إيجابية الأضداد و وجود خزعة عفج Marsh ≤ 2 . النتائج : 79 مريضا كانت لديهم أضداد TTg IgA إيجابية و هؤلاء تم اجراء خزعات عفج لديهم و تم تشخيص الداء الزلاقي لدى 71 مريضا منهم أي بلغت نسبة الداء الزلاقي في مجموعة الدراسة 89.873 % ، وجدنا أنه لا يوجد ارتباط بين رقم الأضداد و الجنس أو العمر ، تنوعت التظاهرات السريرية و كان أكثرها شيوعا فقر دم بعوز الحديد (49.3 %) و ثم الألم البطني (39.4%) ، وجدنا بالدراسة أنه لا يوجد علاقة بين قيم anti-tTG IgA و بين شدة التظاهرات السريرية أو القيم المخبرية و بأنه أيضا لا علاقة بين درجة الأذية النسيجية و بين شدة التظاهرات السريرية ، بينما لوحظ ترقى الأذية النسيجية بازدياد قيم anti-tTG IgA . و استطعنا تحديد قيمة ل Anti TTg IgA مشخصة للداء الزلاقي دون الحاجة لخزعات العفج بحساسية 80.3 % و نوعية تعادل 100 % و هذه القيمة هي (الرقم الأعلى للطبيعي مضروب ب 11.35) . و توصلنا الى أن الاعتلال المعوي الخفيف في الداء الزلاقي هو مشكلة جدية تتطلب الالتزام الصارم بحمية خالية الغلوتين منعا من اختلاطات هذا الداء و مضاعفاته .

* أستاذ مساعد - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

** أستاذ - قسم الطب المخبري - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

*** طالب دراسات عليا في أمراض الجهاز الهضمي (ماجستير) - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

(Studying the correlation between the grade of villous atrophy with each of the severity of the clinical manifestations, and the titres of IgA anti- tissue transglutaminase antibodies in adults with celiac disease)

Dr. Mellad Antennas*
Dr. Haesam Yazage**
Rafek Awed***

(Received 16 / 10 / 2016. Accepted 29 / 11 / 2016)

□ ABSTRACT □

Celiac disease is a condition in which the immune system responds abnormally to a protein called gluten , and leads to many gastrointestinal and systemic effects . There are four categories of celiac disease : (classical, atypical, silent and latent) . The diagnosis of celiac disease is established by a combination of the history , physical examination , serological tests , upper endoscopy results and multiple biopsies of the duodenum .

This research is designed to study the correlation between the titres of Anti TTg IgA and between the severity of histological changes in the biopsy , and to study the correlation between the severity of clinical manifestations and between the degree of villous atrophy . The study included the adult patients who presented to Al-Assad University Hospital and Tishreen University Hospital during the period 2015- 2016 . We measured Anti tTG IgA titers . when the results were positive, patients went to upper endoscopy with duodenal biopsies . The diagnosis of celiac disease was made on the base of positive antibodies and the presence of duodenal biopsy of Marsh ≥ 2 .

The results : 79 patients had positive IgA Anti tTG , and they had duodenal biopsies , the diagnosis of celiac disease was made in 71 of them . The celiac disease was found in % 89.873 of the study group .

We found no correlation between the titers of Anti TTg IgA and between sex or age. The clinical manifestations varied , iron deficiency anemia was the most common (%49.3) and abdominal pain (%39.4) . Also, we found no correlation between the titers of Anti tTG IgA and between the severity of clinical manifestations or laboratory results . There was no correlation between the degree of histological damage and between the severity of clinical manifestations . We noticed that histological injury had progressed whenever the titers of Anti tTG IgA had raised . We were able to determine the titer of Anti tTG IgA in which it was diagnostic for celiac disease without the need for duodenal biopsies with sensitivity of 80.3% and specificity equivalent to 100% and this titer was : (the upper limit of the laboratory's normal serum value multiplied by 11.35). We have reached that mild enteropathy in celiac disease is a serious problem that requires strict adherence to a free gluten diet in order to prevent from the complications of the disease .

* Associate Professor, Faculty of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Professor, Faculty of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student, Faculty of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة :**تعريف الداء الزلاقي :**

الداء الزلاقي هو حالةٌ يستجيبُ فيها الجهازُ المناعي بشكلٍ غيرٍ طبيعيٍّ لبروتينٍ يُدعى " الغلوتين " ، و ذلك يسببُ ضرراً لبطانةِ الأمعاءِ الدقيقة (1) و تأثيراتٍ هضميةٍ وجهازيةٍ مختلفة .

يقدر حدوثه بنسبة 1% مع تباين في هذه النسبة بين الأقاليم الجغرافية (2)

تصنيف الداء الزلاقي**الداء الزلاقي الكلاسيكي (3):**

يتظاهر مرضى الشكل الكلاسيكي بأعراضٍ سوء الامتصاصٍ مثل الإسهال الدهني ، نقص الوزن أو العلامات الأخرى للعوز الغذائي و عوز الفيتامينات .

الداء الزلاقي غير النمطي : (4 ، 5)

يعاني مرضى الشكل غير النموذجي للداء الزلاقي من أعراض غير نوعية و يمكن أن تتخللها شكايات هضمية طفيفة . أي يمكن أن يعانون من فقر دم ، عيوب في ميناء الأسنان ، ترقق عظام ، التهاب مفاصل ، ارتفاع ناقلات الأمين ، أعراض عصبية ، أو عقم و غيرها .

الداء الزلاقي اللاعرضي (الصامت) : (6 ، 7)

يُكتشفُ الداء في معظم الأحيان صدفةً خلال مسح لأضداد الترانس غلوتاميناز النسيجي أو في سياق البحث عن سبب ارتفاع ناقلات أمين مجهول السبب مثلاً أو فقر دم ، دون وجود أية أعراضٍ أو شكاياتٍ هضميةٍ أو خارج هضمية .

الداء الزلاقي الكامن : (8)

تم تحديد نوعين لما يسمى بالداء الزلاقي الكامن :

- الداء الزلاقي كان موجوداً سابقاً ، عادةً في الطفولة ، و تعافى المريض كلياً على الحمية خالية الغلوتين مع سلبية الأضداد و غياب التبدلات النسيجية ، حتى بعد إدخال النظام الغذائي المحتوي على الغلوتين بشكلٍ طبيعي ، حيث يبقى حوالي 20% من هؤلاء المرضى محتفظين بداء زلاقي كامنٍ (لا عرضيٍّ مع بنية زغابيةٍ طبيعيةٍ) حتى البلوغ و قد يكون الكمون عابراً ، فيما يعاني البقية من إعادة تطوّر درجاتٍ متفاوتةٍ من الضمور الزغابي .
- المرضى الذين كانت لديهم الخزعات النسيجية طبيعية في الماضي مع ارتفاع في الأضداد المصلية (الشكل المحتمل) ، ثم بالمتابعة تطور لديهم داء زلاقي متمثل بوجود الأضداد المصلية و أيضاً الضمور الزغابي .

اختبارات الأضداد المصلية :**حساسية و نوعية الاختبارات : (9 ، 10)**

- الأضداد الاندوميزيالية IgA : حساسية : 85-98 % ، نوعية : 97-100 % .
- أضداد IgA tTG : حساسية : 90-98 % ، نوعية : 95-97 % .
- أضداد الغليادين IgA (IgA AGA) : حساسية : 80-90 % ، نوعية : 85-95 % .
- أضداد الغليادين IgG (IgG AGA) : حساسية : 75-85 % ، نوعية : 75-90 % .

أهمية البحث و أهدافه :**الدراسة العملية**

دراسة العلاقة بين مستوى ارتفاع Anti –TTG IgA و شدة التغيرات النسيجية المشاهدة بالخرزة حسب تصنيف مارش والتأكد على وجود توافق بينهما ، و الوصول الى قيمة تنبؤية ايجابية مطلقة للداء الزلاقي و بذلك استخدامها في تشخيص الداء الزلاقي عند المرضى البالغين دون الحاجة لاجراء خزعة العفج ، و أيضا دراسة العلاقة بين درجة الضمور الزغابي و التظاهرات السريرية و ما لذلك أهمية في البحث عن الداء و تقصيه بمقاربة سريرية و مخبرية جيدة و التوعية للالتزام بالحماية خالية الغلوتين حتى عند المرضى بدون أعراض صريحة .

طرائق البحث و مواده :

تم دراسة المرضى المراجعين لمشفى الأسد و تشرين الجامعيين ما بين عامي 2015 و 2016 و الذين أعمارهم أكثر من 16 سنة ولديهم احتمالية عالية للإصابة بالداء الزلاقي ، حيث أجري لهم anti-tTG نمط IgA بتقنية الاليزا في مخبر مشفى الأسد الجامعي و كانت القيمة الإيجابية تعني قيمة أكبر من 10 وحدة دولية /مل ، وعندما كانت الأضداد إيجابية أجرينا للمرضى تنظير هضمي علوي مع خزعات عفج وتم تحديد الأذية المعوية و فق تصنيف مارش حيث :

مارش 0 (تعني مخاطية عفج طبيعية) .

مارش 1 (زيادة عد اللقاويات ضمن الظهارة IEL أكثر من 30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية معوية) .

مارش 2 ($IEL < 30$) خلية لمفاوية لكل 100 خلية معوية مع فرط تصنع خبيثات) .

مارش 3 ($IEL < 30$) خلية لمفاوية لكل 100 خلية معوية مع فرط تصنع خبيثات و ضمور زغابي)

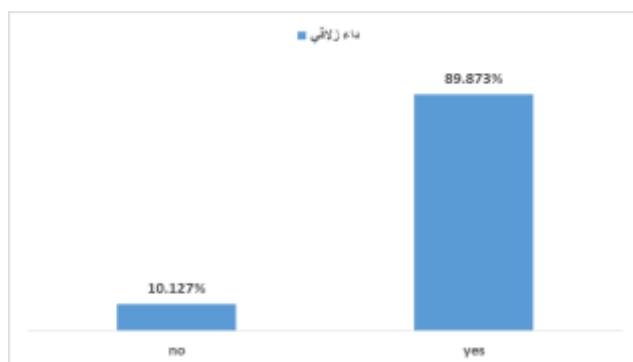
مارش 3 أي الضمور الزغابي إما أن يكون جزئي 3A أو تحت تام 3B أو تام 3C.

تم تشخيص الداء الزلاقي استناداً إلى إيجابية أضداد anti-TTG نمط IgA مع خزعة عفج تتماشى مع

تصنيف مارش ≤ 2 .

النتائج و المناقشة :

من مجموع المرضى تبين أن 79 مريضاً (وهو عدد حالات الدراسة) ممن أعمارهم أكبر من 16 سنة كان لديهم ارتفاع في قيم Anti –TTG IgA فوق الحد الأعلى للطبيعي و تبين أن منهم 71 مريضاً كان لديهم (إيجابية أضداد ناقلات الغلوتامين النسيجية نمط $IgA < 10$ وحدة دولية/مل ومارش ≤ 2) أي تم تشخيصهم بالداء الزلاقي و بذلك بلغت نسبة الداء الزلاقي من حالات الدراسة 89.87 % .



أما بالنسبة للضمور الزغابي (مارش 3) في مرضى حالات الدراسة (مرضى ارتفاع أصداد الترانس غلوتاميناز النسيجية) فكان العدد 55 مريضا من أصل 79 و بالتالي نسبة الضمور الزغابي كانت 69.62 .
و نسبة الضمور الزغابي (مارش 3) في مرضى الداء الزلاقي هي 55 مريضا من أصل 71 مريض داء زلاقي مشخص و بالتالي النسبة هنا هي 77.46 % .

توزيع مرضى الداء الزلاقي حسب الجنس:

بلغ عدد المرضى الذكور 27 مريض من أصل 71 مريض مشخص داء زلاقي أي بنسبة 38 % وبلغ عدد المرضى الإناث 44 مريضة من 71 مريض أي بنسبة 62 %.



توزيع مرضى الداء الزلاقي حسب العمر :

تراوحت أعمار المرضى بين 16 و 58 سنة بمتوسط حسابي 32.47 سنة مع انحراف معياري 10.83 سنة .
وجدنا أنّ الأعمار الأكثر تكراراً هي تلك الأعمار بين 25 و 29 سنة بنسبة $38.57\% = 71 \div 27$

توزيع المرضى حسب قيم أصداد ناقلات الغلوتامين النسيجية نمط IgA (TTG Ab IgA) لمرضى الداء

الزلاقي:

تراوحت قيم (TTG Ab IgA) بين 35 وحدة دولية/مل و 940 وحدة دولية/مل بمتوسط حسابي 239.07 وحدة دولية/مل وانحراف معياري 235.044 وحدة دولية/مل .

وحسب الجنس فقد بلغ المتوسط الحسابي لـ (TTG Ab IgA) عند الذكور 279.2593 و عند الإناث

385.4773 دون وجود أهمية إحصائية للفارق بين المتوسطين و ذلك يظهر في الجدول التالي:

| Group Statistics | | | | | |
|------------------------------|-------------|----|----------|----------------|-----------------|
| | ATTG Ab IgA | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
| AGE | أنثى | 44 | 385.4773 | 231.04651 | 34.83157 |
| | ذكر | 27 | 279.2593 | 230.63084 | 44.38493 |
| t-test for Equality of Means | | | T | 1.882 | |
| | | | Df | 69 | |
| | | | P Value | 0.064 | |

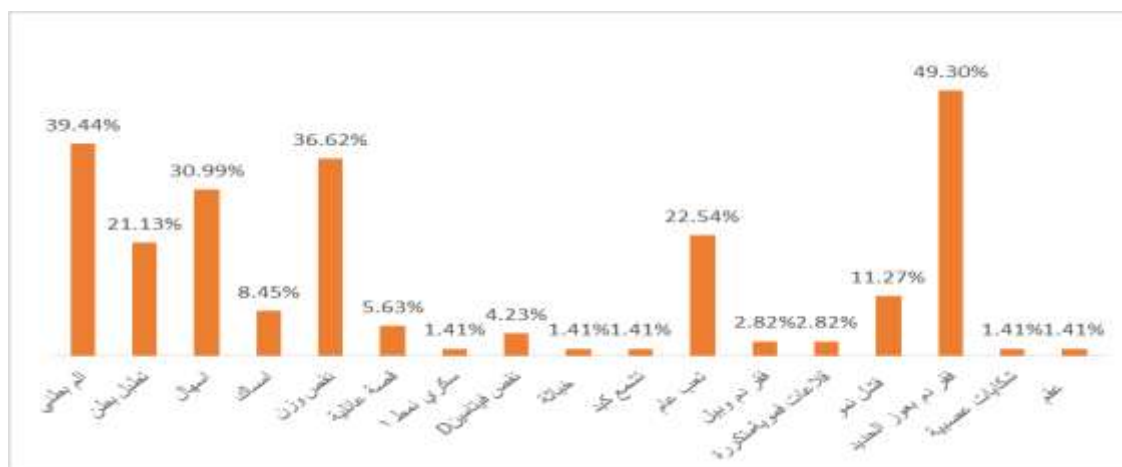
أي أنه يوجد رجحان لأن تكون قيمة الأضداد أعلى عند النساء و لكن قيمة P هي أكثر من 0.05 وبالتالي يمكن القول أنه لا يوجد ارتباط بين رقم **TTG Ab IgA** و الجنس .
و حسب العمر أيضا و بحساب الدلالة p تبين أنها أكبر من 0.05 و بالتالي لا توجد علاقة بين رقم أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية و العمر .

| | العمر | |
|--------------|------------------|---------------|
| Anti TTg IgA | ارتباط بيرسون | 0.34 |
| | احتمال الدلالة p | 0.767 |
| | حجم العينة | 71 |
| | العلاقة | لا توجد علاقة |

توزع المرضى حسب التظاهرات السريرية لمرضى الداء الزلاقي:

كانت التظاهرات السريرية على الشكل التالي :

ألم بطني (28) مريض ، تطبل بطن (15) مريض ، اسهال (22) مريض ، امساك (6) مريض ، نقص وزن (26) مريض ، قصة عائلية (4) مريض ، سكري نمط 1 عند (مريض واحد) ، نقص فيتامين د عند (3) مريض ، خبائة عند (مريض واحد) ، تشمع كبد (مريض واحد) ، تعب عام (16) مريض ، فقر دم وبيبل (2) مريض ، قلاعات فموية متكررة (2) مريض ، فشل نمو (8) مريض ، فقر دم بعوز الحديد (35) مريض ، شكايات عصبية (مريض واحد) ، عقم (مريض واحد)



توزيع مرضى الدراسة حسب التظاهرات النسيجية لخزعة العفج:

اعتمد تصنيف مارش المعدل في قراءة خزعات العفج وتوزعت مجموعة مرضى الدراسة الـ 79 وفق مايلي:
 مارش 0 عند (3) مرضى ، مارش 1 عند (5) مرضى ، مارش 2 عند (16) مريض ، مارش 3A عند (9) مرضى ، مارش 3B عند (18) مريض ، مارش 3C عند (28) مريض

توزيع مرضى الداء الزلاقي حسب القيم المخبرية للدم:

كانت النتائج وفق القيم المخبرية وفق مايلي:

| Std. Deviation | Mean | Maximum | Minimum | N | |
|----------------|----------|---------|---------|----|--------------|
| 2.54538 | 11.7141 | 16.50 | 7.80 | 71 | HG |
| 11.71147 | 76.1127 | 110.00 | 55.00 | 71 | MCV |
| 18.23565 | 30.4789 | 88.00 | 13.00 | 71 | AST |
| 18.75100 | 30.0000 | 88.00 | 13.00 | 71 | ALT |
| 1.10773 | 8.8746 | 10.80 | 6.20 | 71 | CA |
| .70348 | 3.9648 | 5.30 | 2.30 | 71 | ALB |
| 235.04351 | 345.0845 | 940.00 | 35.00 | 71 | Anti TTG IGA |

العلاقة بين التظاهرات السريرية و TtG Ab IgA عند مرضى الداء الزلاقي:

استنتجنا بالدراسة عدم وجود اختلاف ذو أهمية إحصائية ما بين المتوسطات الحسابية للأضداد أي أنه

لا علاقة بين قيمة الأضداد والتظاهرات السريرية وفق الجدول التالي:

| العرض السريري | عدد المرضى | المتوسط الحسابي لـ TtG Ab IgA |
|---------------|------------|-------------------------------|
| ألم بطني | 28 | 44.27 |
| تطبل بطن | 15 | 68.336 |

| | | |
|--|----|--------|
| اسهال | 22 | 44.92 |
| امساك | 6 | 153.44 |
| نقص في الوزن | 26 | 37.71 |
| وجود قصة عائلية | 4 | 205 |
| سكري نمط 1 | 1 | - |
| نقص فيتامين D | 3 | 177.77 |
| خبائة | 1 | - |
| تشمع كبد | 1 | - |
| تعب عام | 16 | 49.04 |
| فقر دم وبيل | 2 | 34.8 |
| قلاعات فموية متكررة | 2 | 23.5 |
| فشل نمو | 8 | 58.8 |
| فقر دم بعوز الحديد | 35 | 38.60 |
| أعراض عصبية | 1 | - |
| عقم | 1 | - |
| الملاحظ أن قيمة $P=0.235$ كانت أكبر دوماً من 0.05 وبالتالي لا فروقات بين قيم الأضداد باختلاف الأعراض السريرية عند مرضى الداء الزلاقي . | | |

العلاقة بين التظاهرات المخبرية و TtG Ab IgA عند مرضى الداء الزلاقي :

كانت النتائج كالآتي :

| | | HG | MCV | AST | ALT | CA | AL B |
|-------------|------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------------------|
| ATT G Ab | Pearson Correlation | -0.07375 | 0.058248 | -0.18375 | 0.107073 | -0.06405 | 0.1 694 11 |
| | Sig. (2-tailed) = P VALUE | 0.593 | 0.673 | 0.179 | 0.437 | 0.642 | 0.2 16 |

ان قيمة ال P في جميع الحالات أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد ارتباط بين قيم TtG Ab IgA مع باقي القيم المخبرية.

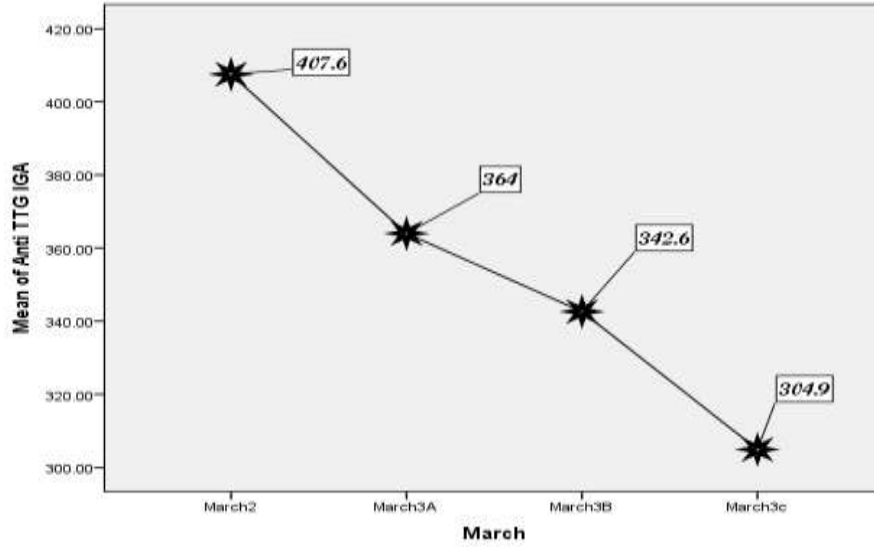
العلاقة بين درجة الأذية النسيجية و شدة التظاهرات السريرية عند مرضى الداء الزلاقي :

قيم P كانت بكل المتغيرات أكبر من 0.05 وبالتالي لا توجد علاقة ذات أهمية احصائية بين درجة الأذية النسيجية حسب مارش و بين شدة التظاهرات السريرية

| العلاقة | P-Value | قيمة Chi | درجة الأذية النسيجية عند مرضى الداء الزلاقي | التظاهرات السريرية |
|---------------|---------|----------|---|--------------------|
| لا توجد علاقة | 0.342 | 0.904 | 28 | ألم بطني |
| لا توجد علاقة | 0.756 | 0.096 | 15 | تطبل بطن |
| لا توجد علاقة | 0.586 | 0.297 | 22 | اسهال |
| لا توجد علاقة | 0.913 | 0.012 | 6 | امساك |
| لا توجد علاقة | 0.796 | 0.067 | 26 | نقص وزن |
| لا توجد علاقة | 0.810 | 0.058 | 4 | قصة عائلية |
| لا توجد علاقة | 0.911 | 0.034 | 1 | سكري I |
| لا توجد علاقة | 0.801 | 0.146 | 3 | نقص في D |
| لا توجد علاقة | 0.128 | 2.321 | 1 | خبثاة |
| لا توجد علاقة | 0.668 | 2.412 | 1 | تشمع كبد |
| لا توجد علاقة | 0.140 | 2.18 | 16 | تعب عام |
| لا توجد علاقة | 0.165 | 1.923 | 2 | فقر وبيل دم |
| لا توجد علاقة | 0.430 | 0.895 | 2 | قلاعات |
| لا توجد علاقة | 0.165 | 1.345 | 8 | فشل نمو |
| لا توجد علاقة | 0.344 | 2.867 | 35 | فقر دم |
| لا توجد علاقة | 0.765 | 0.442 | 1 | عصبية |
| لا توجد علاقة | 0.324 | 0.423 | 1 | عقم |

العلاقة بين قيم أضداد TTG نمط IgA وتصنيف مارش لخزعات العفج عند مرضى الداء الزلاقي:

يلاحظ ترقى الأذية العفجية بازدياد قيم أضداد TTG نمط IgA حيث يوجد اختلاف واضح ذو أهمية إحصائية بكل درجة من تصنيف مارش والمخطط التالي يظهر توزع المرضى حسب قيم أضداد TTG نمط IgA ونتائج خزعات العفج :



يتضح وبأهمية إحصائية مهمة (قيمة p أقل بكثير من 0.05) أن متوسط قيمة الأضداد يزداد بترقي الأذية العفجية حسب الجدول التالي:

| | | Sum of Squares | df | Mean Square | F | P |
|------------------------|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| ATTG Ab * BIOPSY | Between Groups | 274211.012 | 4 | 91403.667 | 5.435 | .009 |
| | Within Groups | 1126849.468 | 67 | 16818.649 | | |
| | Total | 1401060.468 | 71 | | | |

تحديد قيمة الـ **TTG Ab IgA** المشخصة للداء الزلاقي دون خزعات العفج لدى مجموعة الدراسة (79 مريضا):

حصلنا على القيمة التي يكون عندها خزعة عفج تتماشى مع تصنيف Marsh2 على الأقل وفيما يلي الجدول المتعلق بقيم منحنى ROC :

| Positive if Greater Than or Equal To | Sensitivity | 1 – Specificity |
|--------------------------------------|-------------|-----------------|
| 24.0000 | 1.000 | 1.000 |
| 26.5000 | 1.000 | .875 |
| 31.5000 | 1.000 | .750 |
| | | |
| 94.5000 | .803 | .375 |
| 98.0000 | .803 | .250 |
| 106.5000 | .803 | .125 |
| 113.5000 | .803 | 0.000 |
| 147.5000 | .789 | 0.000 |
| | | |
| | | |

نجد أن قيمة $TTG Ab IgA \leq 113.5$ هي القيمة المشخصة للداء الزلاقي بدون الحاجة لخزعات الأمعاء الدقيقة بحساسية 80.3% ونوعية 100%.

تم استخدام اختبار كاي مربع في دراسة العلاقة المذكورة وكانت النتائج وفق الآتي

| TTG.Ab.IgA | التشخيص | | Total |
|-------------------------------|---------|----|-------|
| | NCD | CD | |
| Ngative (<113.5 U/ML) | 8 | 14 | 22 |
| Positive (\geq 113.5 U/ML) | 0 | 57 | 57 |
| Total | 8 | 71 | 79 |

| Pearson Chi-Square | | | |
|--------------------|---------------------|----|---------|
| | Value | df | P Value |
| Pearson Chi-Square | 23.063 ^a | 1 | .000 |

قيمة $P \text{ Value} = 0.000$ وهي أقل من 0.05 وهذا ما يعني وجود علاقة ذات أهمية إحصائية بين تشخيص الداء الزلاقي وإيجابية الاختبار المذكور وبذلك يمكن تشخيص الداء الزلاقي اعتماداً على قيمة أضعاف ناقلات الغلوتامين النسيجية نمط IgA بدون الحاجة إلى خزعات الأمعاء الدقيقة بحيث أن قيمة $113.5 \leq \text{TTG Ab IgA}$ تتوافق مع تشخيص داء زلاقي بقيمة تنبؤية إيجابية 100% وحساسية 80.3% .

المقارنة مع الدراسات عالمية :

| المقارنة مع الدراسات العالمية | دراستنا | الدراسة الايرانية عام 2014 في مشفى في FIROOZGAR طهران (11) | دراسة أمريكية عام 2008 the University of Utah and University of California Irvine (12) | دراسة هندية عام 2014 (13) | دراسة ايطالية عام 2012 Brescia University College (14) |
|-------------------------------|---|---|--|----------------------------|--|
| عدد مرضى الدراسة | 79 مريض لديه ارتفاع في قيم Anti TTg IgA تم تشخيص الداء الزلاقي عند 71 مريضاً منهم | 159 | من 1882 مريض لديه احتمالية للإصابة بالداء كان 208 مريض لديه Anti TTg IgA ≤ 100 و تبين من دراسة 76 مريض من هؤلاء (منهم 48 بالغ) بالخزعة و الأضداد أن نسبة الضمور الزغابي هي 96 % عندما تكون الأضداد ≤ 100 | 366 | 945 مريض لديه ارتفاع في قيم Anti TTg IgA مشتبهه بأصابته بالداء الزلاقي |

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|---|
| | | | ذكور 38% ، اناث 42% | ذكور 31.1% ، اناث 62.9% | نسبة الذكور و الاناث من مرضى الداء الزلاقي |
| | | | 77.46% | 86.9% | نسبة الضمور الزغابي في مرضى الداء الزلاقي |
| | | | فقر الدم بعوز الحديد | فقر الدم بعوز الحديد | أشيع تظاهرة أو قيمة مخبرية |
| | | | لا علاقة ذات أهمية احصائية | | علاقة Anti TTg IgA بالتظاهرات السريرية و العمر |
| يوجد توافق بين ارتفاع Anti TTg IgA و درجة الأذية النسيجية | يوجد توافق بين ارتفاع Anti TTg IgA و درجة الأذية النسيجية | يوجد توافق بين ارتفاع Anti TTg IgA و درجة الأذية النسيجية | يوجد توافق بين ارتفاع Anti TTg IgA و درجة الأذية النسيجية | يوجد توافق بين ارتفاع Anti TTg IgA و درجة الأذية النسيجية | علاقة Anti TTg IgA بالأذية النسيجية حسب مارش |
| القيم الحدية المرتفعة ل Anti TTg IgA التي تعادل 5 أضعاف القيم العليا الطبيعية لها نوعية 100% لوجود الضمور الزغابي في العفج | القيمة التنبؤية الايجابية لتشخيص الداء الزلاقي كانت 100% عند ارتفاع Anti TTg IgA ≤ 14 ضعف القيمة الحدية العليا | قيم Anti TTg IgA ≤ 100 نوعيتها عالية للاصابة بالداء الزلاقي و قد تكون كافية للتشخيص | ارتفاع Anti TTg IgA < 9 أضعاف القيمة الحدية حساسة بنسبة 97.2% لأذية نسيجية تتوافق مع مارش 2 أو أكثر | قيمة ل Anti TTg IgA المشخصة للداء الزلاقي دون الحاجة لخزعات العفج بحساسية 80.3% و نوعية 100% هي 113.5 (الرقم الأعلى للطبيعي مضروب ب 11.35) | مدى تطبيق علاقة Anti TTg IgA بالأذية النسيجية كفاءة تشخيصية |
| من الممكن تجنب اجراء الخزعة لتشخيص الداء الزلاقي أو التنبؤ بوجود ضمور زغابي عند وجود قيم عالية ل Anti TTg IgA للمستوى الذي تم ذكره . | يمكن بارتفاع الأضداد الذي تم ذكره الاستغناء عن الخزعة النسيجية | لا يمكن الاستغناء عن الخزعة بشكل نهائي | من الممكن تجنب اجراء الخزعة لتشخيص الداء الزلاقي بشرط قيمة Anti TTg IgA < 9 أضعاف القيمة الحدية و تبقى خزعة العفج بالحسبان عند وجود شك سريري عال | من الممكن تجنب اجراء الخزعة لتشخيص الداء الزلاقي بشرط قيمة Anti TTg IgA تساوي الرقم الأعلى للطبيعي مضروباً ب 11.35 على الأقل | النتيجة |

| المقارنة مع الدراسات العالمية | دراستنا | دراسة أمريكية عام 2007 Columbia University College (15) | دراسة ايطالية عام 2013 University of Brescia , Italy (16) |
|---|---|---|---|
| عدد مرضى الداء الزلاقي | 71 | 499 | 1408 |
| نسبة الذكور و الاناث | ذكور 38% ، اناث 42 % | ذكور 32 % ، اناث 68 % | |
| نسبة الداء الزلاقي الصامت | 41 % | 56 % | |
| نسبة الضمور الزغابي | 77.46 % و أما نسبة الضمور الزغابي الكامل 28 مريضا من أصل 71 مريضا أي 39.4 % | نسبة الضمور الزغابي الكامل 65 % | نسبة الضمور الزغابي بكل تدرجاته 1249 مريضا من أصل 1408 أي 88.71 % بينما كان عدد مرضى الاعتلال المعوي الخفيف هو 159 من أصل 1408 والنسبة هي 11.3 % |
| العلاقة بين درجة الأذية النسيجية و شدة التظاهرات السريرية | لا يوجد علاقة | لا يوجد علاقة | لا يوجد اختلاف بالنسبة لنقص الوزن أو الأعراض الهضمية بين مرضى الضمور الزغابي و مرضى الاعتلال المعوي الخفيف و بالنسبة للأعراض الأخرى فهي متقاربة في الحالتين |
| العلاقة بين التظاهرات المخبرية و درجة الأذية النسيجية | لا يوجد علاقة | | مرضى الضمور الزغابي كان لديهم ترقق عظمي و فقر دم بعوز الحديد و نقص كالسيوم بنسب أعلى من مرضى الاعتلال المعوي الخفيف |

الاستنتاجات و التوصيات :

تزداد الأذية العفجية (زيادة في تصنيف مارش) بازدياد قيم أضداد TIG نمط IgA لدرجة أنه يمكننا من أجل تشخيص الداء الزلاقي الاستغناء عن اجراء التنظير الهضمي العلوي و بالتالي خزعة العفج عند المرضى الذين لديهم احتمالية عالية للإصابة بالداء (مرضى فقر الدم والألم البطني والنفخة والإسهال والتعب ونقص الوزن أو مرضى ينتمون الى مجموعات عالية الخطورة للإصابة بالداء الزلاقي مثل المرضى الذين لديهم داء سكري نمط أول أو قصة عائلية للداء الزلاقي) وذلك عندما تكون قيم أضداد ناقلات الغلوتامين النسيجية نمط $IgA \leq 113.5$ وحدة دولية/مل (الرقم الأعلى للطبيعي مضروب ب 11.35) . لا يمكن الاعتماد على قيم أضداد ناقلات الغلوتامين النسيجية نمط IgA في توقع القيم المخبرية التالية (HG ، MCV ، AST ، ALT ، CA ، ALB) أو شدة التظاهرات السريرية حيث لا توجد علاقة ذات أهمية احصائية بين أضداد TIG نمط IgA و بين القيم المخبرية التي تمت دراستها أو بين شدة التظاهرات السريرية) .

لا توجد علاقة ذات أهمية احصائية أيضا بين درجة الأذية النسيجية حسب تصنيف مارش و بين شدة التظاهرات السريرية .

المراجع :

1. ROSTAMI NEJAD, M., et al., *Epidemiology of celiac disease in iran: a review*. Middle East J Dig Dis, 3(1): p. 2011.5-12.
2. CATASSI, C., S. GATTI, AND A. FASANO, *The new epidemiology of celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 59 Suppl 1: 2014.p. S7-9.
3. RUBIN CE, BRANDBORG LL, PHELPS PC, TAYLOR HC Jr. *Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue*. Gastroenterology 1960; 38:28.
4. J GASTROINTESTIN LIVER DIS. *Atypical presentation is dominant and typical for coeliac disease*. Rostami Nejad M¹, Rostami K, Pourhoseingholi MA, Nazemalhosseini Mojarad E, Habibi M, Dabiri H, Zali MR Sep;18(3): 2009 285-91.
5. IR MED J. *Clinical presentation of adult coeliac disease*. Tajuddin T¹, Razif S, Dhar R, Thorne J, Murray FE. 2011 Jan;104(1):20-2.
6. Tursi A¹, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. *Hepatogastroenterology. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation*. 2001 Mar-Apr;48(38):462-4.
7. DIG DIS SCI. OZASLAN E¹, AKKORLU S, ESKIOĞLU E, KAYHAN B. *Prevalence of silent celiac disease in patients with dyspepsia..* 2007 Mar;52(3):692-7.
8. TRONCONE R, GRECO L, MAYER M, et al. *Latent and potential coeliac disease*. Acta Paediatr Suppl 1996; 412:10.
9. ROUJON, P., et al., [*Serological diagnosis of celiac disease*]. Pathol Biol (Paris), 2013. 61(3): p. e39-46.
10. KELLY CP. *Coeliac disease: Non-invasive tests to screen for gluten sensitive enteropathy and to monitor response to dietary therapy*, Dublin University, Trinity College, Dublin 1995.
- 11- RAHMATI A, SHAKERI R, SOHRABI M, ALIPOUR A, BOGHRATIAN A, SETAREH M, ZAMANI F. *Correlation of tissue transglutaminase antibody with duodenal histologic marsh grading*. Middle East J Dig Dis. 2014 Jul;6(3):131-6. PMID:25093060 [PubMed]
- 12- DONALDSON MR, BOOK LS, LEIFERMAN KM, ZONE JJ, NEUHAUSEN SLJ *Clin Gastroenterol Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease..* 2008 Mar; 42(3):256-60. doi: 10.1097/MCG.0b013e31802e70b1. PMID:18223500 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 13- SINGH P, KURRAY L, AGNIHOTRI A, DAS P, VERMA AK, SREENIVAS V, DATTA GUPTA S, MAKHARIA GK. *Titers of Anti-tissue Transglutaminase Antibody Correlate Well With Severity of Villous Abnormalities in Celiac Disease*. J Clin Gastroenterol. 2014 Feb 27. PMID:24583754 [PubMed - as supplied by publisher]

14- BARBARA ZANINI, ALBERTO MAGNI, FRANCESCA CASELANI, FRANCESCO LANZAROTTO, NICE CARABELLESE, VINCENZO VILLANACCI, CHIARA RICCI, ALBERTO LANZINI *High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease* Original Research Article Digestive and Liver Disease, Volume 44, Issue 4, April 2012, Pages 280-285 (www.ScienceDirect.com)

15 - P. BRAR, G.Y. KWON, I.I. EGBUNA, S. HOLLERAN, R. RAMAKRISHNAN, G. BHAGAT, P.H.R. GREEN. *Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease* Original Research Article Digestive and Liver Disease, Volume 39, Issue 1, January 2007, Pages 26-29(www.ScienceDirect.com)

16 - BARBARA ZANINI, FRANCESCA CASELANI, ALBERTO MAGNI, DANIELE TURINI, ALICE FERRARESI, FRANCESCO LANZAROTTO, VINCENZO VILLANACCI, NICE CARABELLESE, CHIARA RICCI, *Celiac Disease With Mild Enteropathy Is Not Mild Disease* Original Research Article Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 11, Issue 3, March 2013, Pages 253-258

Alberto Lanzini (www.ScienceDirect.com)