تقييم وظائف الكبد لمرضى السيلياك في محافظة نينوى(*)

نور مازن عبد الرحمن أ.م.د. انعام أحمد حمزة

جامعة الموصل / كلية العلوم

قسم علوم الحياة *قسم الفيزياء الحياتية*

(قدم للنشر في ٢٠١٩/٥/٢ ، قبل للنشر في ٢٠١٩/٦/٣٠)

ملخص البحث: تهدف الدراسة الحالية إلى قياس بعض المتغيرات الكيموحيوية المهمة لوظائف الكبد لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين والممتنعين عن تناوله ومقارنتهم بالأصحاء وبيان مدى فائدة الحمية الغذائية الخالية من الكلوتينGluten free diet (GFD) لتحسين الحالة الصحية للمرضى.

جمع العينات: تم جمع 183 عينة لأشخاص من كلا الجنسين تتراوح أعمارهم ما بين (2-25) سنة, وللفترة من شهر تشرين الثاني لعام٢٠١٧ إلى شهر حزيران لعام٢٠١٨, وقسمت إلى ثلاثة مجاميع, مجموعة المرضى الذين يتناولون الكلوتين وتشمل ٦٢ عينة منها ٣١ ذكور و ٣١ إناث, ومجموعة المرضى الممتنعين عن تناول الكلوتين وتشمل ٦١ عينة منها ٣١ ذكور و ٣٠ إناث, ومجموعة الأصحاء وتشمل ٦٠ عينة منها ٣٠ ذكور و ٣٠ إناث.

الكلمات المفتاحية: الحمية الخالية من الكلوتين، الفشل الكبدي، الداء البطني, تضخم الكبد .

Evaluation of liver Function of Celiac Patients in Nineveh Governorate

Abstract: The aim of the study is measuring some important biochemical variables for liver function in patients who take Gluten And patients who abstain from eating it and comparing them to healthy human (control) and to see how beneficial the gluten free diet (GFD) to improve the health of patients. **Sampling**: A total of 183 samples were collected for persons of both sexes aged between (2-25) years, from November 2017 to June 2018. It was divided into three groups, the group of patients taking the Gluten, including 62 samples, 31 males and 31 females, and the group of patients who abstained from taking Gluten, including 61 samples, 31 males and 30 females, and the control group of healthy included 60 samples, 30 males and 30 females.

***Keywords*:** GFD, Hepatic failure, Coeliac disease, Hepatomegaly.

(*) بحث مستل من رسالة الماجستير الموسومة (قياس بعض المتغيرات الكيموحيوية في مصل دم المرضى المصابين بمرض Celiac disease) للطالبة نور مازن عبد الرحمن بأشراف د. إنعام احمد حمزة.

المقدمة:

يعرف مرض السيلياك بالداء الزلاقي Celiac disease أو بالداء البطني Coeliac disease CD ويعد من أمراض الاضطرابات الهضمية، و يعد مرض نادر من أمراض المناعة الذاتية (Savvateeva *et al.*, 2018) الذي يتسبب بالتحسس ضد الكلوتين Gluten, لأنه ينتج عن عدم قدرة الجهاز الهضمي على هضم بروتين الكلوتين (وهو أحد مكونات القمح Wheat, الجاودار Rye والشعير Barley) (Cheng *et al.*, 2010) .

تتركز غالبية الدراسات التي تحدد نسبة الانتشار لهذا المرض على المجتمعات الغربية في الولايات المتحدة الأمريكية وأوربا، وتشير هذه الدراسات إلى أن نسبة حدوث المرض في المجتمع بصورة عامة تتراوح بين 2–3 %. أما بالنسبة لانتشار المرض في الأشخاص ممن لديهم قابلية وراثية للمرض فتصل نسبتهم إلى 4 % للمرضى المصابين بالسكري، 2 % لأقرباء مرضى حساسية القمح من الدرجة الأولى، 3% لدى المرضى المصابين بالتهاب الغدة الدرقية المناعي ومن 10–٥٥% من المرضى المصابين بمتلازمة داون Down Syndrome (Hoffenberg *et al.*, 2003; Bingley *et al.*, 2004) .

يحدث مرض السيلياك نتيجة لوجود الألفا كليادين والذي يعد أحد مكونات الكلوتين لبروتين القمح (Green and Jabri, 2003), والذي يؤثر على الطبقة المخاطية المبطنة للأمعاء مما يسبب تلف الأهداب المبطنة للأمعاء الدقيقة وبالتالي يؤدي إلى الالتهاب المزمن وضمور الزغابات (Savvateeva *et al.*, 2018) ويفقد الجسم بذلك الفيتامينات والمعادن والسعرات الحرارية وينتج عن ذلك أمراض سوء التغذية بالرغم من كفاية الطعام بسبب سوء الامتصاص المزمن, فضلا عن فقدان المساحة السطحية الماصة، وقلة الأنزيمات الهاضمة وكذلك ضعف امتصاص المغذيات الصغيرة الهامة مثل الفيتامينات الذائبة في الدهون (A, D, E, K) والحديد وفيتامين B_{12} وحامض الفوليك (Di-Sabatino and Corazza, 2009) .

يؤثر مرض السيلياك على أعضاء وأجهزة مهمة أخرى في الجسم مثل الكبد, البنكرياس, الغدة الدرقية, الجلد, النسيج الضام Connective tissue, القلب, العظام والجهاز العصبي (Tovoli *et al.*, 2010), وكذلك قد يمتد الضرر إلى الطحال Splean إذ أن تضخم الطحال Splenomegaly لمرضى السيلياك يعود إلى تليف الكبد Cirrhosis (Kaukinen *et al.*, 2002; Al-Hussaini *et*

al., 2013) . ثبت بأن هنالك علاقة شديدة بين مرض السيلياك وشدة التلف الذي يصيب الكبد إذ يؤدي تناول الكلوتين إلى ظهور أمراض الكبد المزمنة لدى العديد من المرضى, إذ استنتجت إحدى الدراسات بأن الإصابة بمرض السيلياك يعد من أهم الأسباب التي تؤدي إلى حدوث الفشل الكبدي Hepatic failure (Al- Hussaini *et al.*, 2013). كما ثبت بأن نظام الحمية الغذائية الخالية من الكلوتين Gluten- GFD free-diet يحسن النواحي السريرية لكبد المرضى ويساهم أيضا" في إنقاذه حتى وإن وصل للمراحل النهائية من التلف (Mule *et al.*, 2018)، لذلك فإن العلاج الوحيد لمرضى السيلياك هو حياة خالية من الكلوتين (Sharma *et al.*, 2019) .

هنالك نوعين من إصابة الكبد لدى مرضى السيلياك إما أن يكون مجهول السبب Cryptogenic أو أن يكون بسبب مناعي Autoimmune (Volta، 2008) ، وذلك يرتبط بشدة مع التهاب وتحسس الأمعاء تجاه الكلوتين، ويعد الأكثر شيوعاً منهم هو ارتفاع نواقل الأمين hypertransaminasaemia المجهول السبب Cryptogenic، إذ وجد بأن حوالي 50 % من مرضى السيلياك الغير المعالجين لديهم ارتفاع في نواقل الأمين Hypertransaminasaemia، وذلك كتعبير عن ضعف الكبد الذي يتميز بصورته النسيجية كتفاعل التهابي غير محدد والذي يتماثل للشفاء بإتباع نظام GFD، و في بعض الحالات توجد إصابة الكبد الأكثر حدة مما يؤدي إلى التهاب الكبد المزمن Chronic hepatitis أو تليف الكبد Liver cirrhosis, كما أن ضعف الكبد المناعي الذاتي لا يتماثل إلى الشفاء لمرضى السيلياك بعد تناول الغذاء الخالي من الغلوتين و في الوقت الحالي، من الصعب إثبات ما إذا كان النوعان الرئيسيان من إصابة الكبد في مرض الاضطرابات الهضمية (الخفي والمناعة الذاتية) كيانين منفصلين لهما امراضية مختلفة أو إذا كانا تعبيراً عن نفس الاضطراب إذ قد تكون العوامل الوراثية ومدة التعرض للكلوتين تساهم في تحديد شدة ونمط إصابة الكبد (Volta, 2008) .

الهدف من الدراسة:

دراسة تأثير بعض الإنزيمات المهمة لوظائف الكبد وتشمل:

- Gamma-glutamyltransferase
- Alanine aminotransferase
- Aspartate aminotransferase
- Alkaline phosphatase
- Tissue transglutaminase IgA

وبعض المتغيرات الكيموحيوية المهمة لوظائف الكبد وتشمل (البروتين الكلي و الألبومين والبيليروبين الكلي والبيليروبين المباشر) من خلال قياس هذه المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم للمرضى المصابين بمرض السيلياك الذين يتناولون الكلوتين والممتنعين عن تناوله ومقارنتها لدى الأصحاء (مجموعة السيطرة) .

المواد وطرائق العمل:

جمع العينات : تمت عملية جمع عينات الدم من المرضى المتوافدين إلى مشفى السلام وأبن سينا والخنساء وكذلك بعض المختبرات الأهلية وأيضا بعض المرضى من طلبة جامعة الموصل والمعهد التقني والمرضى المتوافدين إلى عيادات الأطباء الأخصائيين وبعض الأقضية والنواحي ومخيمات الجدعة والسلامية بعد التشخيص الدقيق من قبل الأطباء الأخصائيين، وتم جمع 183 عينة من مصل الدم لأشخاص من كلا الجنسين تتراوح أعمارهم ما بين (2-25) سنة, وللفترة من شهر تشرين الثاني لعام ٢٠١٧ إلى شهر حزيران لعام ٢٠١٨، وقسمت العينات إلى ثلاثة مجاميع, مجموعة المرضى الذين يتناولون الكلوتين وتشمل ٦٢ عينة منها ٣١ ذكور و ٣١ إناث, ومجموعة المرضى الممتنعين عن تناول الكلوتين وتشمل ٦١ عينة منها ٣١ ذكور و ٣٠ إناث, ومجموعة الأصحاء (السيطرة) وتشمل ٦٠ عينة منها ٣٠ ذكور و ٣٠ إناث. وإن النسبة الكبيرة من المرضى خضعوا لفحص الخزعة المعوية لتشخيص المرض وظهرت موجبة في نتائج الفحص لتؤكد إصابتهم بالمرض91.87 % و نسبة 8.13 % منهم لم يخضعوا لفحص الخزعة المعوية واعتمدوا فقط على فحص tTG-IgAللتشخيص.

قياس مستويات الإنزيمات في مصل الدم
Estimation of enzymes levels in blood serum

تم قياس فعالية إنزيم ناقل الببتيد كاما-كلوتاميل *Gamma-glutamyl transferase* اعتماداً على الطريقة الإنزيمية Carboxylated-GPNA وباستخدام عدة التحليل المجهزة من شركة Biolabo-maizy-france (Szasz, 1969). تم قياس فعالية انزيمات Alanine Aminotransferase-ALT وAspartate Aminotransferase-AST في مصل الدم بالاعتماد على طريقة ريتمان وفرانكل Reitman and Frankel وباستخدام عدة التحليل المجهزة من شركة Biolabo-maizy-france (Reitman and Frankel, 1957) . تم قياس فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase-ALP بالاعتماد على الطريقة

الإنزيمية للباحثين Kind and King عام (1954) وباستخدام عدة التحليل المجهزة من شركة Biolabo-maizy-france. تم قياس فعالية الأإنزيم المضاد للترانزكلوتاميناز Anti-Tissue transglutaminase– IgA (tTG -IgA) في مصل الدم بالاعتماد على تقنية (CLIA) تكنولوجيا التألق الكيميائي المناعي للتقدير الكمي للأجسام المناعية المضادة الذاتية التي تعود لصنف IgA الموجه ضد إنزيم tTG في مصل الدم للإنسان، واستخدمت في هذه الطريقة عدة التحليل المجهزة من شركة DiaSorin-Germany وباستخدام جهاز اللايسون Liaison analyzer.

قياس مستويات بعض المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم

Estimation of some biochemicals levels in blood serum

تم تقدير البروتين الكلي Total protein في مصل الدم باستخدام عدة التحليل المجهزة من شركة Biolabo-Maizy- France (Burtis and Ashwood, 1999). تم تقدير الألبومين Albumin في مصل الدم باستخدام عدة التحليل المجهزة من شركة Biolabo- Maizy-France (Doumas and Biggs, 1972). تم تقدير مستوى البيليروبين الكلي Total bilirubin والبيليروبين المباشر Direct bilirubin في مصل الدم باستخدام عدة التحليل المجهزة من شركة Biolabo-maizy-france (Walters and Gerared, 1970).

التحليل الإحصائي: حللت النتائج إحصائياً وتم تحديد الاختلاف بين المجاميع المقارنة باستخدام اختبار دنكن Duncan test باستخدام برنامج (SPSS) لبيان الفروقات المعنوية عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$).

النتائج والمناقشة

أظهرت النتائج في الجدول (١) وجود ارتفاع معنوي في فعالية إنزيم GGT و ALT وAST و ALP و tTG- IgA لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين مقارنة بعينات الأصحاء عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$)، وعدم وجود فرق معنوي في فعالية إنزيم GGT و ALT وAST وALP و tTG-IgA لدى المرضى الممتنعين عن تناول الكلوتين مقارنة مع الأصحاء.

الجدول (1): تأثير تناول الأشخاص للكلوتين والممتنعين عن تناوله لدى المرضى ومقارنتها مع الأصحاء على مستويات فعالية إنزيمات (Gamma-glutamyltransferase و Alanine aminotransferas و Aspartate aminotransferase و Alkaline phosphatase و Tissue transglutaminase IgA)

الإنزيمات المقاسة	الأصحاء (العدد = ٦٠)	المرضى الذين يتناولون الكلوتين (العدد = ٦٢)	المرضى الممتنعين عن تناول الكلوتين (العدد = ٦١)
	المعدل± الانحراف القياسي	المعدل ± الانحراف القياسي	المعدل ± الانحراف القياسي
GGT (IU/L)	8.56 ± 24.47 b	19.44 ± 64.31 a	7.08 ± 27.00 b
ALT (IU/L)	5.79 ± 23.33 b	46.89 ± 138.80 a	5.50 ± 25.20 b
AST (IU/L)	4.04 ± 17.48 b	48.22 ± 116.08 a	4.38 ± 20.60 b
ALP (IU/L)	17.28 ± 87.91 b	40.72 ± 137.96 a	22.13 ± 96.59 b
tTG-IgA (IU/L)	0.55 ± 2.01 b	34.15 ± 144.76 a	0.38 ± 4.74 b

الاختلاف بالأحرف ضمن الصف الواحد (a, b, c) تشير إلى أن هناك فرق معنوي عند مستوى احتمالية ٠.٠٥ باستخدام اختبار دنكن المتعدد المدى.

إن الالتزام بنظام GFD و تجنب جميع المنتجات الحاوية على الكلوتين فإن ذلك يؤدي إلى استعادة الوظائف الكيموحيوية إلى وضعها الصحيح وكذلك عودة النمو الطبيعي للأطفال المرضى، فضلاً عن انخفاض مستوى الكلوبيولينات المناعية "Immuno globulin"Ig في الدم (Kupper *et al.*, 2005) .

توافقت نتيجة الدراسة الحالية بوجود ارتفاع في إنزيم ALT وAST مع ما توصل إليه العالم Davison عام (٢٠٠٢) والذي توصل إلى أن هنالك خلل في وظائف الكبد لمرضى السيلياك أدت إلى ارتفاع في فعالية الإنزيمات الناقلة للأمين ALT وAST ولم تتفق مع ما توصل إليه الباحث أن إنزيم GGT كان طبيعياً في مصل الدم لمرضى السيلياك الذين يتناولون الكلوتين . كما تطابقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي قام بها الباحث Kaukinen عام (2002) على عدد من الحالات المدروسة بحدوث ارتفاع بنسبة كبيرة لإنزيم ALT و ALP للمرضى الذين يتناولون الكلوتين، وكيفية انخفاض تلك النسبة بشكل واضح بعد إتباع نظام GFD، وفسر الباحث ذلك بأن الزيادة الحاصلة في نفاذية الطبقة المخاطية للأمعاء التي تحدث بسبب مرض السيلياك قد تسرع من عملية دخول النواتج السمية للبكتريا والأجسام الغريبة المضرة إلى الجهاز البابي الكبدي Portal system وبالتالي يؤدي إلى إصابة الكبد وارتفاع نسبة الإنزيمات الخاصة به . كما ظهر لدينا في نتائج الدراسة الحالية وجود أحد الحالات لمرضى السيلياك الذين يتناولون الكلوتين لطفل يعاني من ظاهرة تضخم الكبد Hepatomegaly واكتشفت إصابته بمرض السيلياك مؤخراً .

يعد الخلل الحاصل في الغدة الدرقية من أكثر الأمراض الشائعة المرتبطة مع مرض السيلياك مما يؤدي إلى زيادة تحرر إنزيم ALP و زيادة نسبة ارتفاعه لدى المرضى بسبب حدوث هشاشة العظام (Rostom *et al.*, 2006) .

هنالك احتمالين لارتفاع نسبة إنزيم ALP إما يكون بسبب الأذى الكبدي أو أمراض العظام ففي الحالة الأولى يجب أن يرافق ذلك ارتفاع أيضا" في إنزيم GGT، وذلك لأن ارتفاع هذين الإنزيمين يدل على انسداد الأقنية الصفراوية وحدوث الركود الصفراوي إذ يكون الضرر على الكبد بطريقة غير مباشرة (Rupio-Tapia and Marray, 2008)، وفي حالة نادرة جدا" يكون سبب انسداد القناة الصفراوية لمرضى السيلياك هو اليرقان الإنسدادي Obstructive jaundice المرتبط مع مرض اللمفوما (Buess *et al.*, 2004), وفي الحالة الثانية

التي يحدث فيها ارتفاع في إنزيم ALP وعدم حدوث تغير في مستوى إنزيم GGT، فإن ارتفاع نسبة الفوسفاتيز القلوي يستدل منه على حدوث مرض هشاشة العظام Osteoporosis لدى مرضى السيلياك (Green and Cellier, 2007)، كما حصل في بعض الحالات لنتائج الدراسة الحالية للمرضى الذين يتناولون الكلوتين. كذلك توافقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي أظهرت ارتفاع لإنزيم ALT بنسبة أكبر من ارتفاع إنزيم AST، وبعض الحالات ظهر فيها إنزيم ALP بنسبة طبيعية والبعض الأخر ظهر فيها ارتفاع لإنزيم ALP وقد فسر الباحث تلك النتائج بأن الحالات التي ارتفع فيها إنزيم ALP سببه أمراض لين العظام Osteomalacia، وذكر بأن ارتفاع إنزيم ALP في بعض الحالات قد يعود إلى انسداد الأقنية الصفراوية للمرضى الذين يتناولون الكلوتين، وقد ثبت تحسن العديد من المرضى بعد إتباع نظام GFD (Duggan and Duggan, 2005)، و هذا يدعم تفسير ما لوحظ في الدراسة الحالية من وجود تقوس في عظام الساقين واليدين وتشوه الأسنان لدى العديد من الأطفال الذين ظهر لديهم ارتفاع في إنزيم ALP.

أثبتت دراسة بأن هنالك ارتفاع في إنزيم tTG-IgA لدى مرضى السيلياك الذين يتناولون الكلوتين وإن مستويات هذا الإنزيم تنخفض بإتباع نظام GFD لعدة شهور، إذ يجب على المرضى أن يخضعوا لفحوصات متكررة أثناء إتباعهم لنظام GFD لمراقبة مستويات هذا الإنزيم (Hill *et al.*, 2005) . إذ توافقت هذه النتيجة مع نتيجة الدراسة الحالية . كذلك اتفقت النتائج مع الدراسة التي قام بها الباحثين Rupio-Tapia and Murray عام (2008) الذين توصلوا بأن هنالك ارتفاع في تركيز الأنزيمات الناقلة للأمين ALT وAST وكذلك إنزيم ALP عند حدوث الأذى الكبدي لمرضى السيلياك، و إن سبب حدوث ارتفاع في إنزيم ALP بنسبة 20 % يعود لأمراض العظام، وإن الحالات التي حصل فيها زيادة عالية بنسبة إنزيم ALP بما يعادل 5 أضعاف الحد الطبيعي مع أو بدون ارتفاع بسيط في الإنزيمات الناقلة للأمين يعد من المؤشرات الغير الطبيعية لمرضى السيلياك المؤدية لالتهاب الكبد وربما يدل على وجود سرطان الغدد اللمفاوية lymphoma المرتبطة بمرض السيلياك، كما يعود هذا الارتفاع في الأنزيمات والتغيرات النسيجية الحاصلة في الكبد إلى وضعها الطبيعي في أغلب الحالات بعد العلاج عن طريق إتباع نظام GFD، وإن الميكانيكية التي يتأثر بها الكبد غير

واضحة تماماً . كما أثبتت دراسة بأن هنالك فرط ارتفاع لإنزيمات نواقل أمين الدم بما يقارب 40 % لدى مرضى السيلياك الغير المعالجين (Villares *et al.*, 2008) . أيضاً توافقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي قام بها الباحث Korpimaki وأخرون عام (2011) والذي ذكر بأن فرط ارتفاع إنزيمات نواقل أمين الدم يكون بسبب تناول منتجات الكلوتين لدى مرضى السيلياك. توافقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي قام بها بعض الباحثين المصريين والتي حصل فيها ارتفاع بنسبة الإنزيمات المقاسة GGT و ALT و AST و ALP (El-Shabrawi *et al.*, 2011) .

كما أثبتت دراسة أخرى بأن هنالك بيانات معقولة تظهر بأن ارتفاع نواقل أمين الدم بسبب تناول الكلوتين يكون طبيعياً في أغلب المرضى في أكثر من 95 % الذين يكون نظامهم الغذائي خالٍ من الكلوتين GFD، إذ تعود إنزيمات ناقلة الأمين إلى المستويات الطبيعية عند إتباع نظام GFD في معظم الحالات Sainsbury (*et al.*, 2012) . كذلك توافقت نتيجة الدراسة الحالية مع الدراسة التي أثبتت بأن هنالك ارتفاع في إنزيمات ALT وAST ولم تتفق بظهور نسب طبيعية لإنزيم ALP وGGT (Eliseu *et al.*, 2013) . كما توافقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي حصل فيها ارتفاع لبعض الحالات في إنزيم tTG-IgA ولم تتفق في ظهور نسبة الإنزيمات التالية بصورة طبيعية GGTو ALT وAST وALP (Nau *et al.*, 2013) . كما اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي قام بها الباحث Al-Hussaini واخرون عام (2013) لأحد الحالات التي تبلغ 11 سنة من العمر تعاني من تضخم الطحال وكذلك ارتفاع إنزيم ALT و GGT و tTG-IgA وانسداد في القناة الصفراوية إذ لوحظ انخفاض نسبة الإنزيمات وعودتها إلى وضعها الطبيعي بعد ثلاثة شهور من المعالجة بنظام GFD ، أستنتج الباحث بأن الإصابة بمرض السيلياك يعد من أهم الأسباب التي تؤدي إلى حدوث الفشل الكبدي. أثبتت دراسة بأن هنالك ارتفاع عالي في إنزيمات ALT وAST وGGT لأحد الحالات المدروسة التي تبلغ من العمر 12 سنة المصابة بداء جريفز Graves disease وكان يعتقد بأن السبب في ذلك يعود لتناول بعض العقاقير الخاصة بداء جريفز والتي تؤدي إلى ارتفاع الإنزيمات الكبدية ولم يشخص المريض بالسيلياك إلا مؤخراً عند حدوث ارتفاع لإنزيمات الكبد بنسبة أكبر وكذلك إنزيم tTGوأثناء إجراء الخزعة للمريض تبين بأنه مصاب بمرض السيلياك وعادت مستويات الإنزيمات المرتفعة لوضعها الطبيعي بعد إتباع نظام

GFD لعدة شهور (Góra-Gębka *et al.*, 2014)، إذ اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع هذه الدراسة من حيث ارتفاع نسبة هذه الإنزيمات . كما اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي قام بها الباحث Umair وجماعته في عام (٢٠١٧) والتي ثبت فيها ارتفاع الإنزيمات الناقلة للأمين ALT وAST وكذلك إنزيم tTG-IgA وكيفية انخفاض مستويات هذه الإنزيمات بعد إتباع نظام GFD (Umair *et al.*, 2017) .

أثبتت دراسة أجريت على 487 طفل بأن هنالك ارتفاع في مستويات إنزيم tTG-IgA لدى مرضى السيلياك الذين يتناولون الكلوتين، وتعود هذه المستويات إلى وضعها الطبيعي تدريجياً بإتباع نظام GFD، إذ بلغت نسبة معادلة هذه المستويات في الأطفال 65 % بعد مرور407 يوم من إتباعهم لنظام GFD، إذ اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع هذه الدراسة بعودة مستويات هذا الإنزيم لوضعه الطبيعي كلما التزم المرضى بنظام GFD لفترة طويلة، ولكن المرضى الذين يعانون من داء السكري Diabetes mellitus ذو النمط الأول هم أقل عرضة لعودة مستويات هذا الإنزيم لوضعه الطبيعي إذ يستغرق ذلك مدة طويلة تعادل 1204 يوم مقارنة مع مرضى السيلياك الغير مصابين بداء السكري (Isaac *et al.*, 2017) .

أثبتت نتائج أحد الدراسات التي اجريت على 94 مريض بأن جميع المرضى لديهم مؤشرات حيوية غير طبيعية للكبد إذ لوحظ بأن هنالك 39 مريض منهم يعانون من أمراض الكبد المزمنة و ارتفاع واضح في إنزيمات ALT وAST و ALP و tTG-IgA للمرضى الذين يتناولون الكلوتين وكيفية انخفاض نسبة هذه الإنزيمات بعد متابعة المرضى ومنعهم عن تناول الكلوتين، إذ تم إجراء الفحوصات مرة أخرى بعد شهر واحد من نظام GFD، ثم ثلاثة، ثم بعد مرور ستة أشهر من إتباع الحمية، كذلك استنتجت هذه الدراسة بأن الامتناع عن الكلوتين لا يساهم فقط في تأخر أو توقف التقدم في ضرر الكبد ولكن يساهم أيضا" بشكل فعال في تحسن الحالة السريرية للكبد حتى وإن كان في المراحل الأخيرة من التلف (Mule *et al.*, 2018) . في دراسة أخرى التي أجريت على الأطفال أثبتت بأن بعض حالات المرضى الذين يتبعون نظام GFD تنخفض لديهم مستويات tTG-IgA بعد مرور3 شهور، وبعضها تحتاج إلى فترة أطول من ذلك (Petroff *et al.*, 2018).

أظهرت النتائج في الجدول (2) وجود انخفاض معنوي في قياس البروتين الكلي Total protein لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين وكذلك المرضى الممتنعين عن تناول الكلوتين مقارنة

مع الأصحاء عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$)، و عدم وجود فرق معنوي في قياس الألبومين Albumin (انخفاض طفيف غير معنوي) لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين وكذلك عدم وجود فرق معنوي في قياس الألبومين لدى المرضى الممتنعين عن تناول الكلوتين مقارنة مع الأصحاء عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$)، فضلا" عن وجود ارتفاع معنوي في قياس البيليروبين الكلي Total bilirubin لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين وكذلك المرضى الممتنعين عن تناول الكلوتين مقارنة مع الأصحاء عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$)، و وجود ارتفاع معنوي في قياس البيليروبين المباشر Direct bilirubin لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين وعدم وجود فرق معنوي في قياس البيليروبين المباشر(ارتفاع طفيف غير معنوي) لدى المرضى الممتنعين عن تناول الكلوتين مقارنة مع الأصحاء عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$) .

الجدول (2) : تأثير تناول الكلوتين والممتنعين عن تناوله لدى المرضى ومقارنتها مع الأصحاء على مستويات بعض المتغيرات الكيموحيوية

المتغيرات الكيموحيوية	الأصحاء (العدد = ٦٠)	المرضى الذين يتناولون الكلوتين (العدد = ٦٢)	المرضى الممتنعين عن تناول الكلوتين (العدد = ٦١)
	المعدل ±الانحراف القياسي	المعدل± الانحراف القياسي	المعدل±الانحراف القياسي
البروتين الكلي (غم/١٠٠ مل)	0.52 ± 7.08 a	1.25 ± 4.27 c	0.84 ± 6.30 b
الألبومين (غم/١٠٠ مل)	0.38 ± 4.23 a	0.82 ± 3.54 a	0.39 ± 4.47 a
البيليروبين الكلي (مايكرومول/١٠٠٠ مل)	4.52 ± 13.20 c	13.10 ± 31.41 a	3.97 ± 16.32 b
البيليروبين المباشر (مايكرومول/١٠٠٠ مل)	0.57 ± 2.33 b	0.54 ± 7.63 a	0.42 ± 3.59 b

الاختلاف بالأحرف ضمن الصف الواحد (a, b, c) تشير إلى أن هناك فرق معنوي عند مستوى احتمالية ٠.٠٥ باستخدام اختبار دنكن المتعدد المدى.

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الدراسة التي أجريت على ٤ من المرضى والتي تضمنت ارتفاع في مستوى البيليروبين بشكل عام وانخفاض في مستوى الألبومين لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين وكيفية تحسن نتائج المرضى بإتباع نظام GFD بعد متابعتهم (Kaukinen *et al.*, 2002) .

لم تتفق نتائج الدراسة الحالية فيما يخص ارتفاع مستويات البيليروبين مع الدراسة التي ذكرت بأن مستويات البيليروبين ظهرت طبيعية في المرضى الذين يتناولون الكلوتين (Davison *et al.*, 2002) .

لقد أثبتت الدراسات بأن المستويات الطبيعية للألبومين بالإضافة إلى زمن التخثر الطبيعي يعد من المؤشرات الحيوية البنائية للكبد، وإن نقص ألبومين الدم وكذلك إطالة فترة زمن التخثر(نقص فيتامين K المستمر) يدل على الالتهاب المعوي وسوء الامتصاص الشديد بالإضافة إلى ذلك إذا وجد ارتفاع لبيليروبين الدم ربما يؤدي إلى التليف الكبدي (Rostom *et al.*, 2006) .

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي أظهرت ارتفاعاً واضحاً في مستويات كل من البيليروبين الكلي و المباشر لدى أحد الحالات بسبب مرض السيلياك عن القيمة الطبيعية، مع حدوث تعقيدات أخرى لدى المريض تشمل تضخم في الطحال والكبد وكذلك تضخم في الغدة الدرقية (Góra-Gębka *et al.*, 2014) .

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الدراسة التي حدث فيها ارتفاع في مستويات كل من البيليروبين الكلي والمباشر لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين وانخفاض هذه المستويات تدريجيا" لدى المرضى بعد إتباع نظام GFD لمدة 6 شهور ولكن حسب هذه الدراسة يحتاج ذلك إلى فترة أطول كي تعود مستويات البيليروبين للقيم الطبيعية (Umair *et al.*, 2017) .

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي أجريت على 94 مريض وكان 39 منهم يعانون من مرض الكبد المزمن، إذ حدث لديهم انخفاض في مستويات البروتين الكلي والألبومين وكذلك ارتفاع في مستويات كل من البيليروبين الكلي و المباشر لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين وكيفية أن مستويات هذه المتغيرات الحيوية تعود إلى القيم الشبه الطبيعية بعد إتباع نظام GFD، إذ لاحظ الباحث تحسن نتائج المتغيرات الكيموحيوية بعد مرور شهر، ثم شهرين، ثم ثلاثة شهور باستمرار المرضى على نظام GFD (Mule *et al.*, 2018) . توافقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي حصل فيها انخفاض غير معنوي في مستوى الألبومين لدى المرضى الذين يتناولون الكلوتين مقارنة بالأصحاء (Al-

Mashhadani *et al.*, 2009) . أشارت دراسة أجريت على مرضى السيلياك الذين يعانون أيضاً من التهاب الكبد الفايروسي نمط B بحدوث انخفاض في مستويات كل من الألبومين لبعض الحالات المدروسة عن المستويات الطبيعية (Nau *et al.*, 2013) .

المصادر:

Al- Hussaini, A.; Basheer, A. and Czaja, A.J. (2013). Liver failure unmasks celiac disease in a child. Ann Hepatol. 12 (3): 501–505.

Al- Mashhadani, M.W.; Al-Musawi, A.; Al-Auqbi, T.; AL-Salihi, H.H. and Abdulnabi, S.A. (2009). Celiac disease is a member of oxidative stress syndrome. Iraqi J. Comm. Med. 22 (2):88-91.

Bingley, P.J.; Williams, A.J.; Norcross, A.J.; Unsworth, D.J.; Lock, R.J. and Ness, A.R. (2004) Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. BMJ 328: 322–323.

Buess, M.; Steuerwald, M.; Wegmann, W. and Rothen, M. (2004). Obstructive jaundice caused by enteropathyassociated T- cell lymphoma in a patient with celiac sprue. J Gastroenterol. 39:1110–3.

Burtis, N. R. J.; Ashwood, E. R. (1999). "Tietz Textbook of Clinical Chemistry". 3rd ed.W.B. Saunders Company, USA .pp. 490-491, 1000-1025, 1245-1250.

Cheng, J. ; Pardeep, B. Lee, A. ; and Green, P. (2010). Body mass index in celiac disease beneficial effect of a gluten free diet. J Clin Gastroenterol، 44(4), 267-271.

Davison, S. (2002). Coeliac disease and liver dysfunction. Arch Dis Child . 87: 293–296.

Di- Sabatino, A. and Corazza, G.R .(2009). Coeliac disease. Lancet، 373 : 1480 – 1493.

Doumas, B.T. and Biggs H.G. (1972). "Determination of serum albumin" Standard methods of clinical chemistry-Acad. Press. N.Y. 7: 175–188.

Duggan, J.M.and Duggan, A.E.(2005). Systematic review: the liver in coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 21:515–518.

El- Shabrawi, M.; El-Karaksy, H.; Mohsen, N.; Isa, M.; Al-Biltagi, M. and El- Ansari, M. (2011). Celiac disease in children and adolescents with autoimmune hepatitis: a single- centre experience. J Trop Pediatr. 57:104–108.

Eliseu, L.; Lopes, S.; Duque, G.; Cipriano, M.A. and Sofia, C. (2013). Hypertransaminasemia in celiac disease: Celiac or autoimmune hepatitis? GE Port J Gastroenterol. 20(4): 162-66.

Góra- Gębka, M.; Woźniak, M.; Cielecka-Kuszyk, J.; Korpal-Szczyrska, M.; Sznurkowska, K. and Zagierski, M. (2014). Graves' disease, celiac disease and liver function abnormalities in a patient clinical manifestation and diagnostic difficulties. Acta Biochim Pol. 61(2): 281-284.

Green, P.H. and Cellier, C. (2007). Celiac disease. N Engl J Med. 357:1731–43.

Green, P.H. and Jabri, B. (2003). Coeliac disease. Lancet، 362:383-391.

Hill, I.D. (2005). What are the sensitivity and specificity of serologic

tests for celiacdisease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? Gastroenterology.128: S25– 32.

Hoffenberg, E.; MacKenzie, T.; Barriga, K.; Eisenbarth, G.; Bao, F. and Haas, J. (2003). prospective study of the incidence of childhood celiac disease. J Pediatr.143:308 -314.

Isaac, D.M.; Rajani, S.and Yaskina M, (2017). Anti-tissue transglutaminase normalization post diagnosis in children with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr.65:195–199.

Kaukinen, K.; Halme, L. and Collin, P. (2002). Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. Gastroenterology. 122:881–888.

Kind, P.R. and King, E.j. (1954) "Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino antipyrine" J. Clin. Path. 7: 322 – 326.

Korpimaki, S.; Kaukinen, K. and Collin, P. (2011). Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding .Am J Gastroenterol. 106: 1689 - 96 .

Kupper, C. (2005). Dietary Guidelines and Implementation for Celiac Disease. Gastroenterology. 12 8: S 121-8127.

Mule A, Sirohi P, Ram N.(2018). Prevalence of Chronic Liver Disease Among the Patients of Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet on Outcome of Liver Disease: A Prospective Study. J Assoc Physicians India. 66 (3):34-6.

Nau, A.L.; Fayad, L.; Lazzarotto, C.; Shiozawa, M.B.; Dantas-Corrêa, E.B. Schiavon Lde, L. and Narciso-Schiavon, J.L.(2013). Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with hepatitis B virus infection in Southern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 46: 397-402.

Petroff, D.; Wolf, J.; Richter, T.; Auth, M.; Uhlig, H. and Laass, M.(2018). Antibody concentrations decrease 14-fold in children with celiac disease on a gluten-free diet but Remain high at 3 months. Clinical Gastroenterology and Hepatology .16:1442–1449.

Reitman, S. and Frankel, S. (1957). "Acolorimetric method for the determination of serum GOT and GPT" Amer. J. Clin. Path. 28: 56 – 63.

Rostom, A.; Murray, J.A. and Kagnoff, M.F. (2006). American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology. 131:1981-2002.

Rubio-Tapia, A. and Murray, J.A. (2008). Liver involvement in celiac disease. Minerva Med. 99 (6):595-604.

Sainsbury, A.; Sanders, D.S. and Ford, A.C. (2012). Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia.Alimen t Pharmacol Ther.34: 33– 40.

Savvateeva, L.V.; Erdes, S.I.; Antishin, A.S.and Zamyatnin, A. A. (2018). Current Paediatric Coeliac Disease Screening Strategies and Relevance of Questionnaire Survey. Int.

Umair, I.; Ahmad, C.; Muhammad, A.K.; Muhammad, A.S.; Hafsa, A. and Nancy, M.(2017). Association of Autoimmune Hepatitis and Celiac Disease: Role of Gluten-Free Diet in Reversing Liver Dysfunction . Journal of Investigative Medicine High Impact Case Rep. 1–3.

Villares, A. B.; Monteagudo, J. A. ; Borque, R. M. and Otero, R. M. (2008). "Hepatic involvement in celiac disease", Gastroenterologia y Hepatologia. 31(1) :25–28.

Volta U. Liver dysfunction in celiac disease. (2008). Minerva Med. 99:619-29.

Walters, M. and Gerared, H. (1970) Microchem J.15 : 231 –243.

Arch. Allergy Immunol. 177 (4): 370-380.

Sharma, P.; Baloda, V.; Gahlot, G.P.; Singh, A.; Mehta, R.; Vishnubathla, S.; Kapoor, K.; Ahuja, V.; Gupta, S.D.; Makharia, G.K. and Das, P.(2019). Clinical, endoscopic, and histological differentiation between celiac disease and tropical sprue: A systematic review. J. Gastroenterol. Hepatol. 34(1):74-83.

Szasz, G. (1969).Clin Chem.;22:124–36.

Tovoli, F.; De Giorgio, R. and Caio, G. (2010). Autoimmune hepatitis and celiac disease: case report showing an entero-hepatic link. Case Rep Gastroenterol. 4:469-475.