

ارتباط شدت تغییرات مخاطی روده کوچک با مثبت شدن تست آنتی آندومیزال در کودکان مبتلا به سلیاک زاهدان

دکتر توران شهرکی^۱، دکتر نسرین خالصی^۲، دکتر منصور شهرکی^۳، دکتر علی بهاری^۴

^۱استادیار، بخش گوارش و کبد کودکان، بیمارستان علی بن ابیطالب (ع) زاهدان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

^۲استادیار، بیمارستان علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۳دانشیار، مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوجوانان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

^۴استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

چکیده

زمینه و هدف

سلیاک با مصرف غلات حاوی گلوتن در افراد مستعد از نظر ژنتیکی ایجاد شده و با آتروفی پرزهای روده مشخص می شود. هدف مطالعه، بررسی ارتباط بین تست های سرولوژیک و درجه آسیب شناسی روده در کودکان با سلیاک است.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی - توصیفی، ۴۰ کودک با سوء جذب و اسهال مزمن (۲۳ پسر و ۱۷ دختر) با محدوده سنی ۱۴-۱/۵ سال وارد مطالعه شدند. تست های IgA-EMA، IgA-AGA و IgA-TTG در همه بیماران انجام شد. کودکان آندوسکوپی و بیوپسی روده کوچک شدند و تقسیم بندی آسیب شناسی بر اساس درجه بندی مارش تعیین شد.

یافته ها

IgA-EMA، IgA-AGA به ترتیب در ۸۷/۵٪ و ۷۷/۵٪ بیماران مثبت شد. شایع ترین تظاهرات بالینی بیماران کم وزنی، اسهال مزمن و کم خونی بود. یافته های آسیب شناسی بیوپسی روده کوچک به ترتیب شامل مارش صفر (۰٪)، مارش I (۱۵٪)، مارش II (۲۷/۵٪)، مارش III a (۴۰٪)، مارش III b (۱۲/۵٪) و مارش c در ۵٪ بیماران بود. از بین دو تست سرولوژیک، آنتی بادی آندومیزال ارتباط آماری معنی داری را با درجه آسیب شناسی نشان داد. حساسیت آنتی بادی آندومیزال در مارش III، ۱۰۰٪ بود.

نتیجه گیری

این مطالعه ارتباط قابل توجه آماری را بین تست آنتی بادی آندومیزال و درجه آسیب شناسی روده کوچک در کودکان مبتلا به سلیاک را نشان داد.

کلیدواژه: سلیاک، کودکان، آنتی بادی آندومیزال

گوارش / دوره ۱۴، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۸، ۹۱-۹۴

زمینه و هدف

بیماری سلیاک یا آنتروپاتی حساس به گلوتن، آسیبی است که به دلیل خوردن غلات حاوی گلوتن (جزء پروتئینی موجود در گندم، جو و چاودار)

نویسنده مسئول: زاهدان، مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوجوانان، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

تلفن: ۰۵۴۱-۲۴۲۷۴۵۶

نمبر: ۰۵۴۱-۲۴۲۶۶۹۸

پست الکترونیک: m_shahraki2002@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۱۷

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۸/۶/۲

تاریخ پذیرش: ۸۸/۶/۳

در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند ایجاد می شود. این بیماری با ایجاد ضایعه در روده کوچک سبب بروز علائمی چون عدم وزن گیری، اختلال رشد و اسهال می شود. در پاتوژنز بیماری مجموعه ای از عوامل ژنتیکی - ایمنی شامل فعال شدن سلول های T حساس به گلوتن و عوامل محیطی (تماس طولانی مدت با گلوتن) نقش دارند. بیماری سلیاک بیشتر در زمان شیرخوارگی و قبل از سنین مدرسه بروز می کند، البته بیماری در بزرگسالان نیز مشاهده می شود. بیماران معمولاً با علائم اسهال مزمن، سوء تغذیه، استفراغ و نفخ شکم مراجعه می کنند. (۱)، تشخیص قطعی بیماری با بیوپسی روده کوچک به صورت آتروفی ویلوزیته ها و هاپیرپلازی کریپت می باشد. (۲)

رنگ آمیزی با همتوکسیلین اتوزین توسط آسیب شناسی که از علائم بالینی آگاه نبود مورد مطالعه قرار گرفت. نمونه ها بر اساس تقسیم بندی مارش مورد مطالعه قرار گرفتند. (۲)، کودکان با سابقه اسهال خونی، کمبود IgA سرم و بیماری که به آندوسکوپي راضی نبودند، از مطالعه حذف شدند. مطالعه توسط مرکز تحقیقات کودکان و نوجوانان دانشگاه علوم پزشکی زاهدان تأیید شد. پس از استخراج داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ تجزیه و تحلیل شد. آزمون آماری به کار گرفته در این پژوهش Chi-Square for linear trend بود. در اجرای آزمون فوق در مواردی که لازم بود از متد Exact نیز استفاده شد.

یافته ها

در این تحقیق ۴۰ کودک با طیف سنی ۱/۵ تا ۱۴ سال بررسی شدند. ۱۷ نفر (۴۲/۵٪) از بیماران دختر و ۲۳ نفر (۵۷/۵٪) پسر بودند. دختران جوان تر بوده و مدت زمان کوتاه تری از علائم را در مقایسه با پسران داشتند. شایع ترین تظاهرات بالینی بیماران شامل کم وزنی در ۳۱ مورد (۷۷/۵٪)، اسهال مزمن و کم خونی در ۲۸ مورد (۷۰٪) و نفخ شکم در ۲۵ مورد (۶۲/۵٪) بود. CBC، تست های سرولوژیک، EMA و AGA در همه بیماران انجام شد. توزیع فراوانی مهم ترین تظاهرات بالینی بر حسب درجه بندی مارش و تست های سرولوژیک در جدول ۱ آورده شده است. هم چنین آنتی بادی آندومیزال در ۳۱ مورد (۷۷/۵٪) و AGA در ۳۵ مورد (۸۷/۵٪) موارد مثبت بود. موارد منفی از نظر سرولوژی، با توجه به حدس ابتلاء به بیماری سلولیک، آندوسکوپي شدند. بررسی آسیب شناسی بر حسب تقسیم بندی مارش موارد زیر را مشخص کرد:

جدول ۱: توزیع فراوانی مهم ترین تظاهرات بالینی به تفکیک درجه بندی مارش در ۴۰ کودک مبتلا به سلولیک در زاهدان

متغیر	مارش I	مارش II	مارش IIIa	مارش IIIb	مارش IIIc
درد	۵ (۱۷/۹٪)	۵ (۱۷/۹٪)	۱۲ (۴۲/۹٪)	۴ (۱۴/۳٪)	۲ (۷/۱٪)
اسهال مزمن	۱ (۸/۳٪)	۶ (۵۰٪)	۴ (۳۳/۳٪)	۱ (۸/۳٪)	۰
کم وزنی	۰	۴ (۴۴/۴٪)	۴ (۴۴/۴٪)	۱ (۱۱/۱٪)	۲ (۶/۵٪)
کم خونی	۲ (۷/۱٪)	۸ (۲۸/۶٪)	۱۳ (۴۶/۴٪)	۴ (۱۴/۳٪)	۱ (۳/۶٪)
درد	۲ (۸٪)	۹ (۳۶٪)	۱۰ (۴۰٪)	۲ (۸٪)	۲ (۸٪)
انتساع شکم	۴ (۲۶/۷٪)	۲ (۱۳/۳٪)	۶ (۴۰٪)	۳ (۲۰٪)	۰

مارش I در ۶ مورد (۱۵٪)، مارش II در ۱۱ مورد (۲۷/۵٪)، مارش IIIa در ۱۶ مورد (۴۰٪)، مارش IIIb در ۵ مورد (۱۲/۵٪) و مارش IIIc در ۲ مورد (۵٪). بیشتر بیماران دارای مارش IIIa بودند.

* Antigliadin antibody

** Endomysial antibody

*** European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

امروزه تست های سرولوژیک نظیر آنتی بادی آنتی گلیادین (IgA-AGA)* و آنتی بادی آندومیزال (IgA-EMA)** روش های تشخیصی ارزشمندی در تصمیم گیری جهت بیوپسی روده کوچک و تعیین شیوع بیماری سلولیک هستند. (۳)، آنتی بادی های آنتی گلیادین در بیماری های دیگری مانند عدم تحمل شیر گاو، بیماری کرون، انتریت اتوزینوفیلیک و هم چنین در ۱۰-۵٪ افراد سالم نیز یافت می شود. (۴)

آنتی بادی آندومیزال اتوانتی بادی های علیه ماتریکس کلاژنی در بافت های انسانی هستند. آنتی بادی آندومیزال دارای حساسیت و ویژگی نزدیک به ۱۰۰٪ بوده و عملاً جایگزین آنتی بادی آنتی گلیادین در بررسی بیماران مبتلا به سلولیک شده است. (۵)، برخی مطالعات بیانگر ارتباط آنتی بادی آندومیزال با درجه آتروفی و یلوس در نمونه های آسیب شناسی می باشند. (۶)، گرچه تحقیقات دیگر میزان حساسیت EMA و AGA را در تشخیص سلولیک درمان نشده، کم برآورد می کنند. (۷)، با توجه به کم بودن مطالعات انجام شده در سلولیک کودکان در ایران، هدف ما از انجام این تحقیق بررسی ارتباط بین تست های سرولوژی و نتایج بیوپسی روده کوچک در کودکان مبتلا به سلولیک است.

روش بررسی

جهت انجام این تحقیق در مطالعه ای مقطعی - توصیفی در طی سال های ۱۳۸۷-۱۳۸۴ از میان ۳۰۰ بیمار که با مشکلات گوارشی گوناگون به درمانگاه گوارش بیمارستان علی اصغر (ع) زاهدان مراجعه کرده بودند، تعداد ۴۰ بیمار با تظاهرات بالینی منطبق بر سلولیک شامل سوء تغذیه، اسهال مزمن و اتساع شکم بر طبق معیارهای انجمن تخصصی گوارش کودکان (ESPGHAN)*** وارد مطالعه شدند. تمام ۴۰ بیمار تحت آندوسکوپي فوقانی و بیوپسی دوازدهه قرار گرفتند. تشخیص بیماری سلولیک بر اساس نتایج بیوپسی روده باریک (مارش III) به همراه تست های سرولوژی و پاسخ بالینی به رژیم بدون گلوتن صورت گرفت. (۸)، اسهال مزمن به صورت تداوم اسهال بالای دو هفته، کم وزنی بر حسب Z اسکور منهای دو برای وزن بر حسب سن و کم خونی بر حسب دو انحراف معیار از میانگین بر حسب جنس و سن تعریف شد. (۴)، بیماران با دیگر موارد تشخیصی هم چون اسهال مزمن غیر اختصاصی یا اسهال نوبایان، ژیلاردیوز، اشکالات تغذیه ای و حساسیت به شیر گاو از مطالعه حذف شدند.

اطلاعات پرسشنامه ای شامل سن، جنس، علائم بالینی شایع، یافته های آزمایشگاهی و آسیب شناسی جمع آوری شد. تست های سرولوژیک EMA, AGA و Iga توال در همه بیماران انجام شد. EMA, AGA از تمام نمونه ها با روش الیزا (AESKULISA, GERMANY) چک شد. تیتراژ آنتی بادی بالاتر یا مساوی ۱۰ واحد در میلی لیتر مثبت تلقی شد. پس از اخذ رضایت از والدین، آندوسکوپي فوقانی دستگاه گوارش با کمک دستگاه (Pentax EG-2730) انجام شد. ۴-۲ نمونه بیوپسی از قسمت دوم دوازدهه توسط فورسپس استاندارد گرفته شده و در فرمالدئید قرار داده شد و پس از

تغییرات مخاط روده و تست آنتی آندومیز یال

که بر روی علائم سلیاک در کودکان عرب انجام شد، کودکان با تشخیص سوء تغذیه ساده، مدت ها تحت درمان تغذیه ای بودند که منجر به تاخیر تشخیص تاسنین بالاتر شده بود و کودکان دوره طولانی بین شروع علائم تا تشخیص نهایی را می گذرانند. (۱۰) مطالعات در زمینه سلیاک در کودکان ایرانی محدود است. در مطالعه ای که توسط دکتر فلاحی و همکاران بر روی فراوانی علل اسهال طول کشیده در ایران در بیماران بستری در مرکز طبی کودکان انجام گرفت شایع ترین علت اسهال طول کشیده در گروه سنی بالای دوسال بیماری سلیاک گزارش شده است. (۱۱)، هم چنین در مطالعه ای که توسط محجوب و همکاران در مورد مقایسه بیوپسی روده کوچک و آنتی بادی آندومیز یال در کودکان مشکوک به سلیاک در مرکز طبی کودکان در طی سال های ۸۳-۱۳۸۰ انجام گرفت که در آن ۹۵ کودک مورد بررسی قرار گرفتند. EMA در ۴۳ بیمار مثبت و طرح آسیب شناسی غیر طبیعی در ۸۷ مورد گزارش شده است. نتایج این بررسی نشان داده است که بین نتایج این آنتی بادی و طرح بافت شناسی رابطه معنی داری وجود نداشته است. (۱۲)، به هر حال، تست های سرولوژیک مانند AGA، EMA و TtG** (آنتی بادی ترانس گلو تاملیناز بافتی) در سال های اخیر کمک سودمندی در تشخیص این بیماری داشته اند. در مطالعه ای که توسط آبرام*** و همکاران انجام شد، حساسیت تست های سرولوژیک در بیماران با درجات متفاوت آتروفی ویلوس مورد ارزیابی قرار گرفت. از میان ۱۱۵ بیمار با سلیاک اثبات شده، آنتی بادی آندومیز یال در ۷۷٪ افراد با توتال ویلوس آتروفی مثبت بود. (۶)، هم چنین در مطالعه دیگری که توسط اوزجنیک**** و همکاران در مورد ارتباط AGA، EMA با درجه آتروفی روده انجام شد، ۴۶ کودک با علائم سوء جذب بررسی شدند. نتایج نشان داد که در ۸۵٪ بیماران هر دو تست مثبت بود و مثبت بودن آنتی بادی آندومیز یال با افزایش درجه آتروفی افزایش می یافت. (۱۳)، هم چنین تحقیق حاضر بیانگر ارتباط معنی دار بین درجه بندی مارش در نمونه بیوپسی با سطح آنتی بادی آندومیز یال بود ($P < 0.001$). از طرفی مطالعات جدید نشان می دهند که تست آندومیز یال آنتی بادی هم به مهارت فردی بستگی دارد و هم هزینه بر است. البته یکی از مزایای آنتی بادی آندومیز یال این است که برخلاف AGA، در افراد سالم یافت نمی شود گرچه نتایج مثبت کاذب در کودکان با علائم گوارشی همراه هم ذکر شده است. (۱۴) امروزه استفاده از روش های جدید با حساسیت بالا و قیمت پایین تر مانند TtG سبب شده است که برخی محققین استفاده از آن را به عنوان تست انتخابی در تشخیص بیماری سلیاک توصیه کنند. (۱۵)، متأسفانه در زمان انجام این تحقیق، استفاده از این تست در مرکز ما امکان پذیر نبود تا بتوان راجع به ارتباط آن با نتایج آسیب شناسی قضاوت کرد. نکته دیگر قابل توجه در این تحقیق وجود موارد سلیاک با آنتی بادی آندومیز یال منفی بود (۲۲/۵٪). مطالعات بیانگر آن است که آنتی بادی آندومیز یال ممکن است با سن بیمار، شدت ضایعات مخاطی، عوامل ژنتیکی و احتمالاً طول روده درگیر ارتباط داشته باشد. این نکته، ضرورت بررسی بیماران مشکوک به سلیاک را علیرغم تست های سرولوژیک منفی یادآوری می کند. نتایج برخی مطالعات نشان می دهد که حساسیت EMA در بیماران با آتروفی نسبی مخاطی نسبت به بیماران با تخریب

* Demir
** Tissue transglutaminase antibody
*** Abram
**** Ozgenç

در تحلیل آماری با استفاده از آزمون Chi-Square for linear trend بین درجه بندی مارش در نمونه بیوپسی با سطح آنتی بادی آندومیز یال، رابطه معنی دار آماری مشاهده شد ($P < 0.001$). به این مفهوم که با بالاتر رفتن درجه بندی مارش در بیماران، احتمال این که آنتی بادی آندومیز یال بیش از ۱۰ واحد در میلی لیتر باشد، بیشتر می شد. نظیر چنین رابطه ای برای آنتی بادی گلیادین مشاهده نشد ($P = 0.911$).

جدول ۲: توزیع فراوانی مهم ترین تظاهرات بالینی

به تفکیک تست های سرولوژی در ۴۰ کودک مبتلا به سلیاک در زاهدان

	AGA ≥ 10	AGA < 10	EMA ≥ 10	EMA < 10	
دارد	۲۴ (۷۸.۵/۷)	۴ (۱۲.۳/۳)	۲۱ (۷۵/۷۵)	۷ (۲۵/۷۵)	اسهال مزمن
ندارد	۱۱ (۹۱/۷)	۱ (۸/۳)	۱۰ (۸۳/۳)	۲ (۱۶/۷)	کم وزنی
دارد	۲۷ (۸۷/۱)	۴ (۱۲/۹)	۲۴ (۷۷/۴)	۷ (۲۲/۶)	کم خونی
ندارد	۸ (۸۸/۹)	۱ (۱۱)	۷ (۷۷/۸)	۲ (۲۲/۲)	اتساع شکم
دارد	۲۶ (۹۲/۹)	۲ (۷/۱)	۲۳ (۸۲/۱)	۵ (۱۷/۹)	
ندارد	۹ (۷۵)	۳ (۲۵)	۸ (۶۶/۷)	۴ (۳۳/۳)	
دارد	۲۳ (۹۲)	۲ (۸)	۲۰ (۸۰)	۵ (۲۰)	
ندارد	۱۲ (۸۰)	۳ (۲۰)	۱۱ (۷۳/۳)	۴ (۲۶/۷)	

لازم به ذکر است با نظر به کم بودن تعداد بیماران در این پژوهش، از روش Exact استفاده شد (جدول ۳). هم چنین در این پژوهش، حساسیت آنتی بادی آندومیز یال نسبت به آنتی گلیادین بالاتر بود به نحوی که حساسیت با افزایش درجه بندی مارش افزایش می یافت؛ حساسیت در مارش I ۱۶٪، در مارش II ۶۳٪ و در مارش III به ۱۰۰٪ افزایش یافت.

جدول ۳: ارتباط بین تست های سرولوژیک و

درجه بندی مارش در ۴۰ کودک مبتلا به بیماری سلیاک در زاهدان

متغیر	مارش I	مارش II	مارش III a	مارش III b	مارش III c
آنتی بادی آندومیز یال					
(≥ 10U/ML)	۱	۷	۱۶	۵	۲
(< 10U/ML)	۵	۴	۰	۰	۰
آنتی بادی گلیادین					
(≥ 10U/ML)	۴	۱۰	۱۶	۴	۱
(< 10U/ML)	۲	۱	۰	۱	۱

بحث

تحقیق حاضر بیانگر ارتباط درجه بندی مارش در نمونه بیوپسی با سطح آنتی بادی آندومیز یال بود. تحقیقات در کشورهای دیگر نیز هم سوباً مطالعه حاضر است. در بررسی ای که توسط دیمیر* و همکاران بر روی ۱۰۴ کودک ۱۰ ماهه تا ۱۶ ساله در ترکیه انجام شد، شایع ترین علائم بالینی شامل اسهال، اتساع شکم و سوء تغذیه بود. هم چنین تعدادی از کودکان دارای علائم غیر معمول هم چون کوتاهی قد، کم خونی فقر آهن و افزایش آنزیم های کبدی بودند. نتایج این تحقیق نشان داد که علائم بالینی سلیاک می تواند دارای طیف وسیعی از علائم کلاسیک (اسهال مزمن، سوء تغذیه و اتساع شکم) تا تظاهرات غیر معمول باشد. (۹)، هم چنین در مطالعه ای

تخصصی و لزوم بررسی های تکمیلی نظیر آندوسکوپی را یادآوری می کند چرا که تشخیص به موقع بیماری سلیاک و شروع رژیم فاقد گلوتن از میزان عوارض به نحو قابل ملاحظه ای می کاهد. مطالعات نشان می دهند که عدم تشخیص به موقع سلیاک و رعایت نکردن رژیم عاری از گلوتن می تواند کودک را در معرض عوارضی چون لنفوم روده و استئوپوروز قرار دهد. (۲)

نتیجه گیری

ارتباط آماری معنی داری بین آنتی بادی آندومیزال و درجه آسیب شناسی روده کوچک در این تحقیق نشان داده شد. مطالعات در سطح وسیع تر در سطح کشور جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می رسد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از مرکز تحقیقات برای سلامت کودکان و نوجوانان زاهدان سپاسگزاری می شود. هم چنین از همکاری صمیمانه آقای دکتر مهربد کریمی و آقای دکتر شاهرخ ایزدی قدردانی می شود.

REFERENCES

1. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 467-78.
2. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('coeliac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
3. Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, Morgant G, Cabrol S, Mougnot JF. Diagnosing celiac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and antiendomysium antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 584-8.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia WB: Saunders; 2008.
5. McGough N, Cummings JH. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 434-50.
6. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 546-50.
7. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, Von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888-94.
8. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
9. Demir H, Yüce A, Koçak N, Ozen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000; 42: 483-7.
10. Rewashed MO, Khalil B, Reweily E. Celiac disease in Arabs. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 415-8.

پیشرفته کمتر است. از این رو تست آنتی آندومیزال منفی در بیماران سلیاک ردکننده تشخیص بیماری نیست. (۱۷ و ۱۶)، هم چنین برخی تحقیقات حساسیت تست های سرولوژی در بین بیماران با درجات متفاوت آترو فی مخاط را مورد بررسی قرار داده اند. نتایج نشان داده است که اختلاف قابل توجهی بین بیماران با سرولوژی مثبت یا منفی از نظر سن تشخیص بیماری یا علائم بالینی وجود ندارد. (۶). از موارد قابل توجه دیگر در مطالعه حاضر بالا بودن درجه آسیب شناسی در بیماران مورد بررسی بود به گونه ای که ۵۷/۵٪ بیماران دارای مارش ۳ بودند که می تواند بیانگر تاخیر در مراجعه و عدم دسترسی به وسایل مجهز و تست های سرولوژی در سایر مناطق استان باشد. البته کمبود دانسته های پزشک در مورد این بیماری و در اختیار نبودن به اندازه کافی تست های تشخیصی مناسب در مراحل قبل از پیشرفت بیماری نیز از علل مهم تاخیر تشخیصی است. هم چنین این مطالعه در گروه انتخاب شده ای از کودکان صورت گرفته است که به مرکز ارجاعی گوارشی در استان سیستان و بلوچستان مراجعه کرده اند و بیانگر کل جامعه نیست. از دیگر محدودیت های مطالعه عدم وجود گروه کنترل است. در این مطالعه در صد زیادی از بیماران با علائم سوء جذب و به مدت طولانی مراجعه کرده بودند. وجود علائم فوق و تداوم آنها نیاز به ارجاع به سطوح بالاتر

۱۱. فلاحی غلامحسین، قلعه باغی ب، نجفی مهری. بررسی فراوانی علل اسهال طول کشیده قابل کشف و بررسی در ایران در بیماران بستری در مرکز طبی کودکان. *مجله بیماری های کودکان*، ۱۳۸۴؛ دوره ۱۷، ویژه نامه ۲.
۱۲. محجوب ف، فرهنگد ف، مولوی س. مقایسه نتایج بیوپسی روده باریک و تست سرولوژیک آنتی آندومیزال در کودکان مشکوک به بیماری سلیاک در مرکز طبی کودکان، سال های ۸۳-۱۳۸۰. *مجله دانشکده پزشکی تهران*، ۱۳۸۵؛ شماره هشتم: صفحات ۶-۱۰۲.
13. Ozgenç F, Aksu G, Aydogdu S, Akman S, Genel F, Kutukçuler N, et al. Association between anti-endomysial antibody and total intestinal villous atrophy in children with coeliac disease. *J Postgrad Med* 2003; 49: 21-4.
14. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 78-82.
15. Fabiani E, Peruzzi E, Mandolesi A, Garbuglia G, Fanciulli G, D'Appello AR, et al. Anti-human versus anti-guinea pig tissue transglutaminase antibodies as the first-level serological screening test for coeliac disease in the general population. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 671-6.
16. Rostami K, Kerckhaert JPG, Tiemessen R, Meijer JW, Mulder CJ. The relationship between anti-endomysium antibodies and villous atrophy in coeliac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 439-42.
17. Emami MH, Karimi S, Kouhestani S, Hashemi M, Taheri H. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase in patients suspected of having coeliac disease in Iran. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 141-6.