

للبيكتريا الملوية البوابية في مصل IgG دراسة مستويات الأجسام المضادة نوع مرضى السيلياك

هشام قاسم العبادي

د. احمد ستار عبود

قسم علوم الحياة ، كلية التربية ، الجامعة العراقية

Abstract الخلاصة

تضمنت الدراسة الحالية جمع 81 عينة من ضمنها 59 عينة فقط من المصابين بمرض السيلياك والمُشخصين من قبل الطبيب الاختصاصي بينما 22 عينة استخدمت كعينة سيطرة للمُسجلين والمراجعين للمركز التخصصي للغدد الصماء والسكري وكذلك مستشفى الكندي العام التابعين لدائرة صحة بغداد ومستشفى الجهاز الهضمي التابع لدائرة مدينة الطب ، وللمدة الممتدة من 18 نوفمبر 2019 ولغاية 13 يناير 2020، حيث تم اختيار المرضى بصورة عشوائية من الذين كانت اعمارهم من 5-45 سنة ولكلا الجنسين. وباستعمال تقنية ELISA وبأستخدام اختباري AntiTissue(IgA) و AntiGliadin(IgA) للكشف عن وجود مرض السيلياك ، اجري الاختبار السريع للفحص المناعي الكروماتوغرافي للكشف عن وجود *Helicobacter pylori* باستخدام عدة الفحص السريع ، ثم فيما بعد استخدم اختبار Anti *H.pylori* IgG لقياس مستويات الأجسام المضادة لمرض السيلياك ومجموعة السيطرة . تبين وجود فروق ذو دلالة معنوية في مستويات Anti- *H.pylori* IgG بين مجاميع الدراسة ($P=0.001$) ووجد علاقة ارتباط سلبية متوسطة ذو دلالة احصائية بين مرض السيلياك و Anti *H.pylori* ($\text{IgG}(\text{Spearman} = -0.583, p \leq 0.000)$ ، وعلاقة ارتباط سلبية ضعيفة ذو دلالة احصائية بين *H.pylori* infection والـ A.T (IgA) بلغت ($\text{Spearman} = -0.387, p \leq 0.000$).

الكلمات المفتاحية : - مرض السيلياك ، بكتريا الملوية البوابية ، IgG ، Anti Tissue(IgA) ، Anti Gliadin(IgA)

Detection serum Anti-*Helicobacter pylori* IgG Levels in Celiac Disease Patients

Abstract

The current study included 81 samples including 59 of patients with celiac disease who were diagnosed by a specialist, and 22 samples used as a control group. Samples collected from the Specialized Center of Endocrinology and Diabetes and Al-Kindi General Hospital (Rusafa-Baghdad Health Department), as well as Digestive System Hospital (Baghdad Medical City Department), and for the period from November 18, 2019 to January 13, 2020. Patients were selected randomly from those who were aged from 5-54 years and for both genders. Using the ELISA technique, the Anti Tissue (IgA) and Anti Gliadin (IgA) tests carried out to confirm the diagnosis of celiac disease. The chromatographic rapid test was performed to detect the presence of *H.pylori*. Then, the Anti *H.pylori* IgG test was used to measure Antibody levels in celiac patients and the control group. There were significant differences in the levels of Anti-*H.pylori* IgG between the study groups ($P = 0.001$) and a statistically significant negative correlation between Celiac disease and Anti Hp IgG was found (Spearman = -0.583 , $p \leq 0.000$), and a weak significance negative correlation between *H.pylori* infection and AT (IgA) was (Spearman = -0.387 , $p \leq 0.000$).

Key words: - Celiac disease, *Helicobacter pylori*, IgG, Anti Tissue (IgA), Anti Gliadin (IgA)

المقدمة INTRODUCTION

مرض مزمن ذوا استعداد جيني أو وراثي ، تم تمييزه وتصنيفه بوجود ضمور زغبي في الأمعاء الدقيقة نتيجة الهضم المستمر يومياً لكروتين القمح، الشعير والجاودار(1). عندما تظهر بعض الاعراض التشخيصية في الاشخاص الذين يعانون من بعض الاضطرابات الهضمية، يبدأ المسار التشخيصي عادة بقياس الأجسام المضادة الذاتية الخاصة بالمرض. حيث يتحقق عن ضمور الغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة في تحليل التشخيص النسيجي ثم ينتقل إلى خزعة من الأمعاء الدقيقة (1) . مرض السيلياك شائع أيضاً في البلدان النامية ، خاصة في شمال إفريقيا والشرق الأوسط(2). لوحظ مرض السيلياك بشكل رئيسي في الجزء الشمالي الغربي من شمال افريقيا ، حيث يعد القمح غذاءً أساسياً(3).

خلال العقود الأخيرة ، أصبح مرض السيلياك أحد أكثر الأمراض المزمنة المرتبطة بالأغذية شيوعاً ، حيث يصيب ما يصل إلى 1-3٪ من السكان ، رغم أن غالبية الامراض الاخرى المرتبطة بالأغذية لم يتم تشخيصها بعد (4).

ان الإصابة بمرض السيلياك يعتمد على تغيرات محفزة خارجية تؤثر في القابلية النفاذية المعوية للتعرف على الكروتين (gluten) المعدل انزيمياً ، HLA والاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية لبيتيدات الكروتين التي تشتمل على المستضدات الذاتية (على سبيل المثال ، Transglutaminase) مما يؤدي في نهاية المطاف إلى اعتلال الأمعاء البطني (Fasano and Catassi, 2012). فإن النظام الغذائي الخالي من الغلوتين هو العلاج الأساسي لمرض السيلياك (5).

بكتريا الملوية البوابية *Helicobacter pylori* هي واحدة من أكثر مسببات الأمراض العالمية انتشاراً وتستعمر ما يقدر بنحو 50 ٪ من سكان العالم (6). وقد تم وصفها لأول مرة في خزعات المعدة بواسطة وارن ومارشال في أستراليا عام 1983(17). الملوية البوابية *H. pylori* هي بكتريا عصوية سالبة لصبغة كرام تصيب المعدة و الغشاء المخاطي وتسبب أمراض للجهاز الهضمي مثل سرطان المعدة والتهاب المعدة المزمن ، وقرحة المعدة ، وورم الغدد اللمفاوية المصاحبة للأنسجة الليمفاوية(MALT)(7). وخطر الإصابة بالسرطان هو الأعلى بين المرضى الذين تسبب العدوى التهاب كل من الغشاء المخاطي والغدد الصماء وتسبب ضمور الغشاء المخاطي والخوؤل المعوي وتصنف العدوى على أنها بكتريا مسرطنة للإنسان من قبل منظمة الصحة العالمية(8)(WHO) World Health Organization.

أشارت دراسة(12). إلى وجود علاقة عكسية بين *H. pylori* وخطر مرض السيلياك حيث تتم الإصابة به عن طريق تناول الاغذية الحاقوة على الكروتين (gluten) ، والذي قد يعتمد هضمه على درجة الحموضة وحالة الغشاء المخاطي في المعدة. ويعتقد ان الإصابة ببكتريا الملوية البوابية (*H. pylori*) تمنح الحماية ضد الربو والأمراض الاستشرائية الأخرى(9) . تهدف هذه الدراسة الى

معرفة الفروقات في مستويات الاجسام المضادة للبكتريا *Anti H.pylori* لدى الأشخاص المصابين بمرض السيلياك وعلاقة الاصابة البكتيرية مع الفحوصات التشخيصية (A.G(IgA) , A.T(IgA) لمرض السيلياك.

المواد وطرائق العمل Materials and Methods

جمعت في الدراسة 81 عينة دم ، منها 59 مريضاً من المصابين بمرض السيلياك Celiac disease والمُشخصين من قبل الطبيب الاختصاصي والمسجلين والمراجعين للمركز التخصصي للغدد الصماء والسكري وكذلك مستشفى الكندي العام التابعين لدائرة صحة بغداد – الرصافة ومستشفى الجهاز الهضمي التابع لدائرة مدينة الطب ، وللمدة الممتدة من 18 نوفمبر 2019 ولغاية 13 يناير 2020، حيث تم اختيار المرضى بصورة عشوائية من الذين كانت اعمارهم من 5-45 سنة ولكلا الجنسين.

أخذت بعض المعلومات من المرضى عن طريق ملئ استمارة الاستبانة صممت لغرض جمع معلومات الاساسية للمشاركين . شملت الدراسة ضمن المجموع الكلي للعينات (81) فرد (43 ذكور + 38 اناث) كما شملت الدراسة من ضمن المجموع الكلي للعينات (22) عينة (12 ذكور + 10 اناث) أشخاص أصحاء من المراجعين لنفس المركز والمستشفى ، وتم الاعتماد على هؤلاء كمجموعة سيطرة (control) ، وأجريت الفحوصات اللازمة نفسها لكلا المجموعتين .

اخذت عينات الدم التي كانت بحدود (3-5 مل) من كل مريض شملته الدراسة ، وضع في انبوب خالي من اي مانع تخثر وتركه لحين تخثره ، بعدها تم فصل مصل الدم وذلك باستخدام جهاز الطرد المركزي (centrifuge) بسرعه 2500 دورة بالدقيقة (RPM) ولمدة 10 دقائق ومن ثم سحب مصل الدم بواسطة ماصة ووزع على ثلاثة انابيب ايندورف (Eppendorff) للأنموذج الواحد سابق الذكر لتفادي التكرار في تجميد الأنموذج واذابته خلال اجراء الفحوصات ، تم حفظ هذه النماذج في درجة حرارة (-20 م °) لحين المباشرة بأجراء الفحص ، اما ما تبقي من مصل دم العينة استعمل لأجراء فحص بكتريا الملوية البوابية باستخدام الـ (Rapid test *Ab H.pylori* rapid test) في نفس اليوم وتسجيل النتائج .

تم اجراء اختبار *H. Pylori* Ab Combo Rapid Test وهو عبارة عن اختبار مناعي كروماتوغرافي للتدفق الجانبي للكشف النوعي عن الأجسام المضادة (IgG و IgM و IgA) المضادة للبكتريا الملوية البوابية *H. Pylori* في مصل الإنسان أو البلازما أو الدم الكامل. الغرض منه هو اختبار فحص اولي وكمساعدة في تشخيص الإصابة ببكتريا الملوية البوابية *H.pylori* نوعيا (Qualitative)(OnSite CTK; R0191C) .

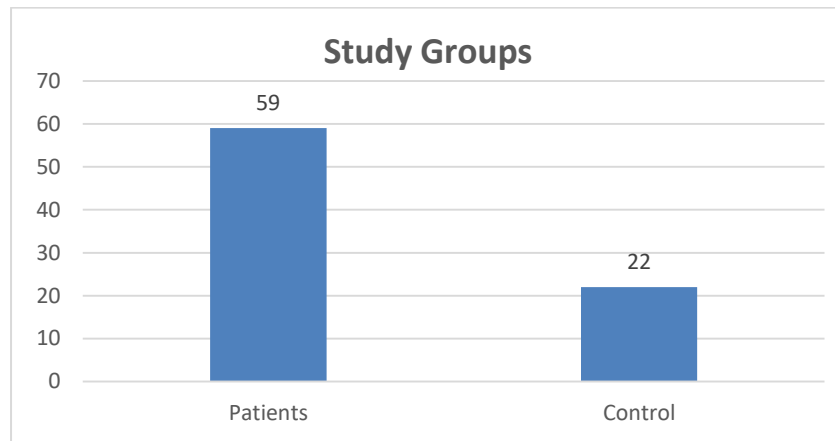
تم تأكيد تشخيص الإصابة بمرض السيلياك باستخدام اختباري Gliadin IgA and Tissue transglutaminase IgA اعتماداً على مبدأ المقايسة المناعية الانزيمية (EIA) بطريقة Sandwich – ELIZA الكمية وحسب خطوات العمل الموصى بها من قبل الشركة المصنعة للعدة التشخيصية Gliadin IgA(KA1286) .

لغرض قياس مستويات الاجسام المضادة من نوع Anti *H.pylori* IgG في مصل الافراد ضمن مجاميع الدراسة ، تم استخدام تقنية الاليزا (DIA.PRO,Italy,INS HPG.CE/eng) وتم اجراء خطوات الاختبار حسب ما موصى به من قبل الشركة المصنعة للعدة .

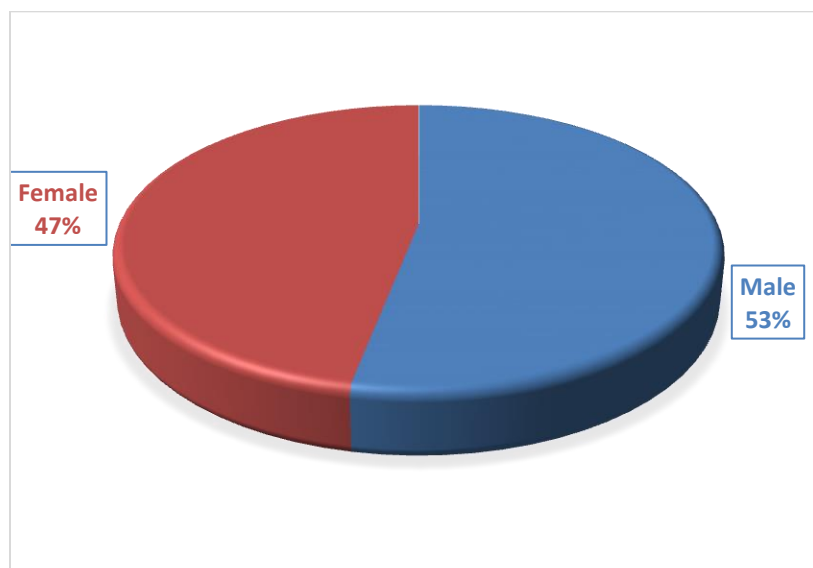
البيانات الناتجة عن الاختبارات تم تحليلها احصائيا باستعمال برنامج الحاسوب (SPSS V.26 (24) وقد تم التعامل مع المتغيرات كل حسب نوعه وطبيعته (23) ثم قدمت البيانات باستعمال النسب الإحصائية البسيطة مثل النسبية المئوية (percentage)، المعدل (mean) والانحراف المعياري (standard deviation) وقياس التأثير المعنوي للمعلومات النوعية (Qualitative) والكمية (Quantitative) باستعمال ما يناسبها من الاختبارات الإحصائية المعلمية واللامعلمية وقد حددت القيمة $P=0.05$ كحد أدنى للأهمية الإحصائية (7).

النتائج Results

كانت اعداد العينات (81) عينة، (43) ذكور بنسبة (53 %) و(38) اناث بنسبة (47%) . كانت اعمار العينات المشمولة بالدراسة وعينات السيطرة بين 5 سنة الى 45 سنة من ضمن المجموع الكلي للعينات والشكل (2,1) .



الشكل (1) : اعداد عينات المصابين بمرضى السيلياك والاصحاء.



الشكل (2) : نسبة الذكور والاناث ضمن مجاميع الدراسة .

اظهر التحليل الاحصائي استخدام اختبار Independent Samples T-Test ان هنالك فروق ذو دلالة معنوية حسب مجاميع الدراسة (مرضى السيلياك ، مجموعة السيطرة) في تراكيز A.G (IgA) و A.T (IgA) بلغ ($P=0.001$) كما في الجدول (1) .

الجدول (1) : اختبار الـ Independent t-test لفروقات اختباري A.G (IgA)، A.T (IgA) حسب مجاميع الدراسة .

Study Groups		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p value
A.G (IgA)	Patients	59	33.074	53.211	6.987	<0.001
	Control	22	-28.621	48.138	10.263	
A.T (IgA)	Patients	59	245.995	212.397	27.889	<0.001
	Control	22	-251.861	137.923	29.405	

اظهر التحليل الإحصائي باستخدام اختبار Independent Samples T Test ان هنالك فروق ذو دلالة معنوية في مستويات Anti- *H.pylori* IgG بين مجاميع الدراسة بلغت ($P=0.001$) كما في الجدول (2) .

الجدول (2): اختبار ال Independent t-test لفروقات Anti- *H.pylori* IgG بين مجاميع الدراسة

Study Groups		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p value
Anti <i>H.pylori</i> IgG	Patients	59	3.755	2.498	0.328	<0.001
	Control	22	0.404	1.626	0.347	

يبين الجدول (3) والموضح بنتائج التحليل الاحصائي لاختبار Independent SamplestTest الفروقات في مستويات التراكيز لاختباري A.G (IgA) & A.T (IgA) بين مجموعتين (الموجبة والسالبة للبكتريا) ، ووضح ذلك بعدم وجود فرق معنوي في مستويات A.G (IgA) بين المجموعة الموجبة للبكتريا والسالبة بلغت (p=0.132)، بينما لوحظ هنالك فرق ذو دلالة معنوية في مستويات A.T (IgA) حيث بلغ (P=0.000) .

الجدول (3) : مستوى الإصابة ببكتريا الملوية البوابية وعلاقتها بـ A.G(IgA) و A.T(IgA).

H.pylori infection		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p value
A.G (IgA)	Positive	30	27.663	40.354	7.494	0.132
	Negative	51	9.537	66.195	9.269	
A.T (IgA)	Positive	30	261.395	215.849	39.408	<0.000
	Negative	51	17.698	301.682	42.664	

وبينت الدراسة وجود علاقة ارتباط سلبية طبيعية ذو دلالة احصائية بين مرض السيلياك و Anti *H.pylori* IgG (Spearman's rho Correlation=-0.583, p≤ 0.000). وعلاقة ارتباط سلبية ضعيفة ذو دلالة احصائية بين *H.pylori* infection و A.T (IgA) بلغت (Spearman's rho Correlation= -0.387, p≤0.000)

المناقشة Discussion

ركزت دراستنا على الفئات العمرية من الذين كانت اعمارهم بين 5 - 45 سنة من المصابين بالداء الزلاقي Celiac disease، وفي الدراسة الحالية لوحظ تأثر الذكور بالأصابة بالداء الزلاقي اكثر من الاناث اذ بلغت نسبة اصابة الذكور (53 %) ونسبة اصابة الاناث (47%) من مجموع المصابين (59) عينه . وهذه النتيجة اتفقت مع بعض الدراسات المحلية مثل دراسة (10) في النجف اذ بلغت نسبة اصابة الذكور (55%) ونسبة اصابة الاناث (45%) ، واختلفت دراستنا مع بعض الدراسات الاخرى باختلاف نسبة اصابة الذكور والاناث ففي دراسة (4) في البصرة بلغت نسبة اصابة الاناث (59%) اعلى من نسبة اصابة الذكور

حيث بلغت (41%) ، وفي دراسة أخرى (11) في محافظة النجف في الكوفة تحديدا بلغت نسبة إصابة الاناث اعلى من نسبة إصابة الذكور بلغت (65%، 35%) على التوالي ، يعلل اختلاف في نسبة الإصابة باختلاف الرقعة الجغرافية للمصابين وتفاوت الفئات العمرية بين الذكور والاناث ,واحجام عينة الدراسات . وبعض من هذه الدراسات المقارنة أخضعت عيناتها للفحص النسيجي (biopsy) وهو ما لم يحدث في دراستنا بسبب الموارد المحدودة وتخوف المرضى من اجراء هذا الفحص .

أظهرت نتائج دراستنا الحالية ان هنالك فروق ذو دلالة معنوية حسب مجاميع الدراسة في تراكيز A.G (IgA) و A.T (IgA) حسب مجاميع الدراسة بلغت ($P=0.001$) ، اتفقت هذه النتيجة مع دراسة في بغداد (12) حيث تم ملاحظة ايجابية الاجسام المضادة لفحص A.T (IgA) & A.G (IgA) لمرضى السيلياك مقارنة بمجموعة الاصحاء بفارق عالي المعنوية ($P=0.001$) ، وكذلك دراسة (13) في بغداد ايضا وجدت ايجابية الاجسام المضادة لأختباري A.G (IgA) و A.T (IgA) لمرضى السيلياك مقارنة مع مجموعة السيطرة بفارق عالي المعنوية ($P=0.0001$) ، وفي دراسة أخرى (14) في كركوك شملت النتائج ايجابية اعداد الكليادين A.G (IgA) لمرضى السيلياك مقارنة بالاصحاء بفارق معنوي ($P=0.025$) ، وكذلك ايجابية اعداد الترانسكلوتامينز A.T (IgA) للمصابين بالسيلياك مقارنةً بمجموعة السيطرة بفارق معنوي اقل من دراستنا الحالية بلغ ($P=0.035$) (للأختلاف في تصميم الدراسة ، ثبتت هذه النتائج وفقاً للدراسة الحالية ان هذه الاختبارات تحتوي على حساسية وخصوصية عالية للسيلياك ، ان المستويات العالية من الاجسام المضادة لـ A.G (IgA) و A.T (IgA) التي ارتبطت بدرجة ضمور الزغابات المخاطية للأمعاء تكون اكثر حدة في النتائج السريعة اذا تم الجمع بين الاختبارين لذلك ستمكن من التنبؤ الغير الجراحي بضمور الزغابات المعوية الدقيقة مع الدقة العالية وهي تقلل الحاجة في اللجوء الى التنظير النسيجي الداخلي للذين يشتبه اصابتهم بالسيلياك (15).

بينت نتائج دراستنا فريقيا ذو دلالة معنوية عالية بين مستويات الاجسام المضادة للمرضى الايجابيين لبكتريا *H.pylori* مقارنةً بمستويات الاجسام المضادة للمرضى السلبيين للملوية البوابية بلغت ($P<0.000$) ، توافقت دراستنا مع دراسة (28) في وجود فروق ذو دلالة معنوية بين مستويات الاجسام المضادة للمصابين ببكتريا *H.pylori* والمرضى السلبيين للبكتريا ($P<0.001$) ، وكذلك دراسة (16) في بغداد بينت فروقاً معنوية بين مستويات الاجسام المضادة للمصابين ببكتريا *H.pylori* والمرضى السلبيين للبكتريا ($P<0.05$) ، ويمكن تفسير ذلك ان وجود الأجسام المضادة IgG الموجهة بالبكتيريا الملوية البوابية ارتباطاً ممتازاً مع وجود العدوى المعوية بالبكتيريا الملوية البوابية واستخدام طرق تشخيص متشابهة ELISA واختبار Anti- *H.pylori* IgG ذو حساسية (90%-95%) وخصوصية (95%-100%) (17) .

اختلفت نتائج دراستنا الحالية مع دراسة (18) في اربيل والتي أظهرت اختلاف غير معنوي بين المجموعات الموجبة والسلبية ($P> 0.05$) لمستويات الاجسام المضادة لـ Anti- *H.pylori* IgG للمصابين، قد تؤدي عدوى الملوية البوابية إلى التهاب

المعدة، عند حدوث تغيير في إفراز المعدة مصحوبًا بإصابة الأنسجة ، يؤدي إلى مرض القرحة الهضمية والتهاب المعدة ، وربما يتطور إلى ضمور ، وحؤول معوي ، وفي النهاية سرطان معدي. تؤدي بكتريا الملوية البوابية أيضًا إلى نقص الهيدروكلورية في التهاب المعدة المرتبط بالبكتيريا *H.pylori* (18). وهذا ما قد لا يوافق دراستنا لاختلاف في تصميم الدراسة والنظام الصحي المتبع في التغذية .

ان نتائج دراستنا وضحت الفرق في مستويات التراكيز لاختباري A.T (IgA) & A.G (IgA) بين مجموعتين (الموجبة والسالبة للبكتريا) بعدم وجود فرق معنوي بين مستوى A.G (IgA) الاصابة ببكتريا الملوية البوابية بلغ ($P=0.132$)، اختلفت هذه النتائج مع دراسة (8) في تركيا بوجود فرق معنوي بين مستوى تركيز A.G (IgA) والاصابة بال *H.pylori* ($P=0.048$) ربما تكون الاسباب في العادات الصحية للعائلة او انتماء المرضى الى اسر منخفضة الدخل والاباء الذين لديهم تاريخ عائلي سابق من التهاب المعدة . بينما لوحظ هنالك فرق عالي المعنوية بين مستوى تركيز A.T (IgA) ومستوى الاصابة بال *H.pylori* في دراستنا حيث بلغ ($P<0.000$)، فهناك دراسات تناغمت مع نتيجة دراستنا ففي دراسة (8) في تركيا، (19) في ايران ، كانت هنالك فروق ذو دلالة معنوية بين مستوى تركيز A.T (IgA) ومستوى الاصابة بال *H.pylori* ($P<0.05$) وكذلك دراسة (20) في الهند في وجود فروق دلالة معنوية بلغت ($P=0.003$)، تعلق هذه النتائج هو قد يكون هناك أيضًا استجابة متغيرة للخلايا التائية في المرضى الذين يعانون من *H.pylori* قد تشارك الخلايا الليمفاوية التائية التنظيمية في التسبب في الإصابة بالسيلياك ، نظرًا لأن التنظيم الداخلي للاستجابات الخلوية التي تتوسطها هذه الخلايا التنظيمية يتضاءل في مرضى السيلياك . وهكذا عن طريق التعديل عن طريق درجة الحموضة في المعدة أو من خلال انزيم proteases الذي قد يقلل من مناعة الكلوتين المبتلع (21).

اختلفت نتيجة دراستنا في عدم وجود فرق ذو دلالة معنوية بين مستوى تركيز A.T (IgA) ومستوى الاصابة بال *H.pylori* ، وكذلك في دراسة في تركيا ايضا لم يجد فرقاً معنوياً بين مستوى تركيز A.T (IgA) ومستوى الاصابة بالملوية البوابية وتعلق الاسباب الى اختلاف حجم العينة والتقنيات المستخدمة في الدراسة اضافة الى العادات العائلية الصحية واختلاف المستوى العرقي والجغرافي للمرضى (22).

القدرات الامراضية لبكتريا الملوية البوابية ما تزال محل تساؤل حول اشتراكها في نشوء امراض المناعة الذاتية والتداخل الحاصل بين الاستجابة المناعية ضد البكتريا وقدرات تغيير او حرف مسار هذه الاستجابة من قبل البكتريا ، حيث ان قدرة البكتريا على التحول المستضدي (antigenic variation) (23). والتعديل المناعي (immuno-modulation). (24) يجعل الية الامراضية المناعية لامراض المناعة الذاتية في حالة تنشيط مع وجود الاستعداد الوراثي .

الاستنتاجات Conclusion

نستنتج من دراستنا الحالية ان مستويات الاجسام المضادة لبكتريا الملوية البوابية اعلى لدى الاشخاص المصابين بالسيلياك وعددهم 59 منها في الأشخاص الغير مصابين بالسيلياك وعددهم 22 ، وكذلك وجود علاقة بين الاصابة ببكتريا الملوية

البوابية وتطور مرض السيلياك حيثأدتالإصابة بالبكتريا الى ارتفاع في مستويات Anti tissue (IgA) الذي يعتبر واحد من اهم
المعلومات الحيوية المرتبطة بمرض السيلياك .

المصادر Reference

- 1) Jawad, A. H., Risan, F. A., & Hameed, B. H. (2014).immunological disease of celiac disease in symptomatic children in Kirkuk governorate . Al-Taqani, 27(2), E32–E38.
- 2) Dalgic, B., Sari, S., Basturk, B., Ensari, A., Egritas, O., Bukulmez, A., Baris, Z., & Group, T. C. S. (2011). Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *American Journal of Gastroenterology*, 106(8), 1512–1517.
- 3) Fasano, A., & Catassi, C. (2012). Celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 367(25), 2419–2426.
- 4) Mohammed, S. A. K., & Ahmed, S. H. (2018). Helicobacter pylori infection in pregnant women and it's correlation with the alterations of some trace elements levels in the serum at Maternity Teaching Hospital in Erbil City. *Al-Mustansiriyah Journal for Pharmaceutical Sciences*, 18(2), 41–50.
- 5) Siddiqui, B., Yakoob, J., Abbas, Z., Azmat, R., Fatima, S. S., & Awan, S. (2018). Distribution of *Helicobacter pylori* infection and abnormal body-mass index (BMI) in a developing country. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 12(05), 342–346.
- 6) Liu, E., Lee, H.-S., Aronsson, C. A., Hagopian, W. A., Koletzko, S., Rewers, M. J., Eisenbarth, G. S., Bingley, P. J., Bonifacio, E., & Simell, V. (2014). Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *New England Journal of Medicine*, 371(1), 42–49.
- 7) Pleșa, A., Stanciu, C., Gîrleanu, I., Moraru, E., & Trifan, A. (2019). Helicobacter pylori prevalence and risk factors among children with celiac disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(3), 284.
- 8) Narang, M., Puri, A. S., Sachdeva, S., Singh, J., Kumar, A., & Saran, R. K. (2017). Celiac disease and *Helicobacter pylori* infection in children: Is there any

Association? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(6), 1178–1182.

- 9) Manji, A. J., Hashim, Q. M., Hashim, J. M., & Abed, A. T. (2016). Percentage of Patient with Celiac Disease among Children with Short Stature. *Kufa Journal for Nursing Sciences*, 6(1), 71–77.
- 10) Colleg, D. S. J. A. L. I. M. C. . D. C. M. (2009). Prevalence of celiac disease in patients with dyspepsia in Najaf. *Kufa medical journal* 387–382 ,(1)12 ,.
- 11) Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T. R., Bazzoli, F., Gensini, G. F., Gisbert, J. P., Graham, D. Y., & Rokkas, T. (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*, 61(5), 646–664.
- 12) Abdullah, H. N. (2012). Association of celiac disease with HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles in a sample of Iraqi patients. *Iraqi Journal of Biotechnology*, 11(2), 529–536.
- 13) Husain, A. k. H., S. A. L. Y. H. A.-F. (2014). Immune and non-immune diagnosis of *H. pylori* In Patients with ingastric ulcer (GU) and non-ulcer dyspepsia (NUD). *Journal of University of Anbar for Pure Science* 19–15 ,(3)8 ,.
- 14) Zhang, X., Arnold, I. C., & Müller, A. (2020). Mechanisms of persistence, innate immune activation and immunomodulation by the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Microbiology*, 54, 1–10.
- 15) Dahlbom, I., Korponay-Szabó, I. R., Kovács, J. B., Szalai, Z., Mäki, M., & Hansson, T. (2010). Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50(2), 140–146.
- 16) Xu, C., Soyfoo, D. M., Wu, Y., & Xu, S. (2020). Virulence of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins: an updated review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(10), 1821–1830.
- 17) Chey, W. D., Leontiadis, G. I., Howden, C. W., & Moss, S. F. (2017). ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *American Journal of Gastroenterology*, 112(2), 212–239.

- 18) Marshall, B., & Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*, 323(8390), 1311–1315.
- 19) نژاد, ر., محمد, مولایی, الماسی, شهره, درخشان, یغما, خ., زاری, س., سعید, & محمدی. (2012). شیوع بیماری سیلیاک و هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مراجعه کننده به بخش اندوسکوپی بیمارستان آیت اله طالقانی. ماهنامه علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد, 20(3), 294–287.
- 20) Gupta, R., Reddy, D. N., Makharia, G. K., Sood, A., Ramakrishna, B. S., Yachha, S. K., Thapa, B. R., Banerjee, R., Anuradha, S., & Dutta, U. (2009). Indian task force for celiac disease: current status. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 15(48), 6028.
- 21) Hashim, Z. A., Strak, S. K., Jazi, W. M., & AL-Namil, S. A. (2017). endoacopic biopsies , celiac disease serological test. *Basrah Journal of Surgery* 39–34 ,(2)23.
- 22) Agin, M. of H. pylori in T. children, Clinical, with celiac disease and its effect on, Histopathological, and laboratory parameters shmet, Batun, I., Ozdemir, S., Doran, F., & Tumgor, G. (2019). Prevalence of Helicobacter pylori in Turkish children with celiac disease and its effect on clinical, histopathological, and laboratory parameters. *Archives of Medical Science: AMS*, 15(6), 1475.
- 23) Snedecor, G. W., & Cochran, W. G. (1981). *Métodos estadísticos*. 703 p.
- 24) White, L. E., Bannerman, E., McGrogan, P., Kastner-Cole, D., Carnegie, E., & Gillett, P. M. (2013). Childhood coeliac disease diagnoses in Scotland 2009–2010: the SPSU project. *Archives of Disease in Childhood*, 98(1), 52–56.