

● مقاله مروری



بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان قادر خواهند بود:

- پاتوفیزیولوژی بیماری سلپاک را بشناسند.
- با اپیدمیولوژی بیماری به خصوص در ایران آشنا گردند.
- علایم بالینی معمول و نامعمول بیماری را بشناسند.
- با چهره های گوناگون این بیماری آشنا گردند.
- علت این که چرا با وجود شیوع نسبتاً زیاد، بیماری ناشناخته است را دریابند.
- با عوارض بیماری آشنا گردند.
- درمان بیماری سلپاک را بشناسند.
- دریابند که با شناخت و درمان زودرس بیماری امکان بهبود کامل و پیشگیری از عوارض، وجود دارد.

بیماری سلپاک

چکیده

بیماری سلپاک، یک اختلال شایع خودایمنی است که در فرد مستعد از نظر ژنتیکی، با دریافت پروتئین گلوتن که در گندم، چاودار و جو وجود دارد، برانگیخته می شود. برخلاف عقیده قبلی که این بیماری را یک بیماری گوارشی خالص می شناختند، این اختلال یک بیماری سیستمیک با تظاهرات گوناگون می باشد. بیماری سلپاک با ژن های نوع DQ2 و DQ8 که به وسیله آنتی ژن های HLA کلاس ۲ کد می شوند، ارتباط دارد. در دهه های گذشته، بیماری سلپاک یک اختلال نادر و منحصر به دوران کودکی شناخته می شد. در حالی که در حال حاضر یک بیماری شایع در نظر گرفته می شود که امکان بروز آن در هر سنی هست. آنزیم ترانس گلوتامیناز بافتی، هم در پاتوژنز بیماری نقش دارد و هم در تشخیص و پیگیری بیماری کاربرد دارد. بیماری سلپاک فعال با تظاهرات روده ای یا غیرروده ای، آتروفی و از بین رفتن پرزهای روده ای، هیپرپلازی کریپت های روده ای و تست سرولوژی مثبت آنتی بادی بر علیه اندومیزیال یا ترانس گلوتامیناز بافتی مشخص می شود. بیوپسی روده باریک به عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص بیماری سلپاک شناخته شده است. لیکن گاه نتایج منفی کاذب دارد. در برخی از بیماران ضایعات روده به صورت تکه تکه می باشد و ممکن است نمونه برداری از قسمت های سالم روده انجام شده باشد. همچنین در بعضی بیماران ضایعات مخاطی در ابتدای ژوژنوم شدیدتر است و با آندوسکوپ معمولی نمی توان از این قسمت نمونه گرفت. گاه تظاهرات بیماری با علایمی نظیر کم خونی فقر آهن، پوکی استخوان، ضایعات پوستی شبه هرپس، افزایش آنزیم های کبدی و اختلالات عصبی می باشد. همراهی بیماری با دیابت نوع ۱، بیماری های تیرویدی، برخی اختلالات خودایمنی و بدخیمی ها شناخته شده است. درمان، عدم مصرف غلات حاوی گلوتن و فرآورده های آن در تمام دوره زندگی می باشد. رژیم فاقد گلوتن موجب بهبود بسیاری از علایم بیماری می شود.

واژگان کلیدی: بیماری سلپاک، اختلال خودایمنی، آنتی بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی، رژیم فاقد گلوتن

دکتر نجمه آل طه^{۱*}
دکتر اکرم پور شمس^۲
دکتر بیژن شهبازخانی^۳

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. دانشیار بیماری های داخلی (فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد)، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. استادیار بیماری های داخلی (فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد)، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نشانی نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، تلفکس: ۸۸۰۱۲۹۹۲
پست الکترونیک: aletaha@ddrc.ac.ir

مقدمه

بیماری سلیاک که به نام‌های اسپروسی سلیاک و آنتروپاتی حساس به گلوتن نیز نامیده می‌شود، یک اختلال خود ایمنی است. در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد به بیماری سلیاک هستند، خوردن گلوتن که بخشی از ساختمان بسیاری از غلات است با پاسخ ایمنی نامناسب منجر به آسیب مخاط روده می‌شود. در این بیماری پرزهای روده‌ای از بین می‌رود و قابلیت جذبی روده کاهش می‌یابد. بیماری تظاهرات بالینی گوناگون دارد و در هر سنی ممکن است بروز نماید. بیماری در کودکی و نوجوانی و حتی بزرگسالی شایع است. حدود ۲۰ درصد بیماران هنگام تشخیص، سن بیش از ۶۰ سال دارند [۱-۳].

عامل مسبب بیماری، گلوتن است. گلوتن، واژه‌ای عمومی برای گروهی از پروتئین‌های غیرمحلول در آب می‌باشد که در غلات گوناگون به نام‌های مختلف نامیده می‌شود. به عنوان مثال گلوتن موجود در گندم، گلیادین نامیده می‌شود. افرادی که از نظر ژنتیکی آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسانی ۲ از نوع DQ2 و به میزان کمتر شایع DQ8 دارند، بیشتر مستعد به بیماری هستند. در این افراد مصرف گلوتن موجب برانگیختن پاسخ ایمنی و تولید آنتی‌بادی می‌شود.

اپیدمیولوژی:

تا دهه قبل بیماری سلیاک، بیماری نادر در نظر گرفته می‌شد. امروزه مطالعات مختلف نشان داده است که این بیماری شایع می‌باشد و در تمام نژادها دیده می‌شود. این بیماری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیک شناخته شده است. شیوع آن در جمعیت عمومی ۱-۲ درصد است. شیوع بیماری در برآوردهای اپیدمیولوژیک، کمتر از شیوع واقعی آن می‌باشد. بیماری سلیاک به کوه یخ شناور تشبیه شده است که قله آن افرادی هستند که بیماری کلاسیک دارند و قسمت عمده این کوه شناور که بیماران بدون علائم واضح بیماری می‌باشند، ناشناخته می‌مانند. بالاترین شیوع بیماری در غرب اروپا، گزارش شده است. به عنوان مثال شیوع بیماری در اسکندیناوی ۱:۹۹ می‌باشد. مطالعات اخیر بیانگر این است که شیوع سلیاک در آمریکا نیز قابل مقایسه با کشورهای غرب اروپا است. اطلاعات اپیدمیولوژیک در برخی از نقاط آسیا کم می‌باشد. شیوع بیماری در هند، مشخص نیست. لیکن اطلاعات موجود نشان می‌دهد که در کودکان مبتلا به اسهال مزمن و سوءجذب، ۲۶-۴۹ درصد از این بیماران که در بیمارستان‌های ارجاع ثالثیه مورد بررسی قرار گرفتند، مبتلا به سلیاک بودند [۴، ۵]. در آسیای میانه و ایران شیوع بیماری سلیاک در افرادی که در معرض خطر بیماری نیستند،

مشابه کشورهای غربی است [۸-۶]. شیوع این بیماری در جمعیت در معرض خطر در این نواحی ۳٪ و ۲۰٪ بوده است [۹، ۱۰]. شیوع بیماری در ایران در جمعیت عمومی با در نظر گرفتن مطالعات مختلف، حدود ۱٪ است [۱۱-۱۳].

این بیماری مختصر در زنان بیشتر است. نسبت ابتلای زن به مرد ۱:۲ تا ۱:۳/۱۰ در مطالعات مختلف گزارش شده و نقش ژنتیک در این بیماری مشخص شده است. بروز همزمان بیماری تا ۷۵٪ در دوقلوهای تک تخمکی گزارش گردیده است. شیوع بیماری در خویشاوندان درجه ۱ بیمار مبتلا به سلیاک که بیماری آنها با بیوپسی روده اثبات شده بود، در محدوده ۴٪-۱۲٪ است. خویشاوندان درجه ۲ نیز در معرض افزایش خطر این بیماری هستند. در دیابت نوع ۱، شیوع بیماری سلیاک ۸٪-۳٪ است. در سندرم داون، بیماری سلیاک ۱۲٪-۵٪ یافت می‌شود. بیماری سلیاک با سندرم‌های ترنر و ویلیامز، کمبود ایمونوگلوبولین A و سایر اختلالات خودایمنی همراه است [۱۴-۱۶].

بنابراین، به نظر می‌رسد که عدم تحمل گلوتن یک مشکل عمده و گسترده در سراسر دنیا است. آگاهی از این بیماری و شک بالینی پزشک در هنگام برخورد با علائم غیرمعمول بیماری، برای تشخیص آن در تمام دنیا ضروری است.



اتیولوژی و پاتوژنز:

بیماری سلیاک در نتیجه تداخل فاکتورهای ژنتیک، ایمونولوژیک و فاکتورهای محیطی است. عامل محرک بیماری سلیاک، پروتئین‌های گلوتن موجود در گندم، چاودار و جو می‌باشد. در افراد مبتلا به بیماری سلیاک، این پپتیدها در برابر اسیدمعدده و آنزیم‌های پانکراس، مقاوم می‌باشد و هضم نمی‌شود. در این افراد پروتئین گلوتن باند شده به HLA، مورد شناسایی سلول‌های لنفوسیت T قرار می‌گیرند که منجر به فعال شدن و افزایش لنفوسیت‌های B و تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شود. سایر سیتوکین‌های آزاد شده به وسیله لنفوسیت‌های T فعال شده، مکانیسم‌های مختلف التهابی را تحریک و موجب ضایعات روده‌ای می‌شود [۱۷].

ترانس گلوتامیناز بافتی نقش اساسی در پاسخ ایمنی دارد. این آنزیم در برخی بافت‌های بدن از جمله عضلات صاف وجود دارد. این آنزیم می‌تواند باقیمانده گلوتامین را دامینه کند. بنابراین، ترانس گلوتامیناز بافتی بر پپتیدهای گلوتن غنی از گلوتامین اثر می‌کند و حاصل آن پپتیدهای دامینه و دارای بار منفی است. این پپتیدهای بوجود آمده، میل ترکیبی بیشتری برای اتصال به HLA DQ2 و HLA DQ8 دارد که به سیستم ایمنی عرضه می‌شود [۱۷].

تظاهرات بالینی:

تظاهرات بیماری سلیاک بسیار متنوع است و محدوده‌ای از بیماران بدون علامت تا بیماران با تابلوی سوءتغذیه شدید را دربرمی‌گیرد. بیماری سلیاک به شکل‌های گوناگون بروز می‌نماید:

بیماری سلیاک تیبیک: که بیمار با علائم سوءجذب کلاسیک نظیر اسهال، مدفوع چرب، لاغری شدید اندام‌ها و اتساع شکم مراجعه می‌نماید.

بیماری سلیاک غیر تیبیک: که بیماری با تظاهرات غیرمعمول نظیر کوتاهی قد، کم‌خونی، نازایی، علائم عصبی، بیماری متابولیک استخوانی و درگیری کبدی خود را نشان می‌دهد.

بیماری سلیاک خاموش: این بیماران در غیاب علائم بالینی بیماری، تغییرات مرفولوژیک این بیماری را در بیوپسی روده باریک دارند. در اکثر موارد این افراد در بررسی خویشاوندان بیمار مبتلا به سلیاک یا در افراد در معرض خطر، شناخته می‌شوند.

بیماری سلیاک نهفته: افرادی که با رژیم حاوی گلوتن، در دوره‌ای بیوپسی طبیعی روده دارند لیکن در زمان دیگری بیوپسی روده باریک، آتروفی پرزهای روده را نشان می‌دهد. همچنین کودکانی که بیماری سلیاک اثبات شده با بیوپسی داشته و مدتی روی رژیم فاقد گلوتن بوده‌اند و با شروع مجدد گلوتن، هرچند که توصیه نمی‌گردد،

بیماری آنان برگشت نداشته است.

بیماری سلیاک بالقوه: این گروه در بیوپسی روده باریک، هیستولوژی منطبق بر بیماری سلیاک را ندارند، لیکن مشخصه‌های ایمونولوژیک بیماری نظیر آنتی‌بادی ضداندومیزیل و ترانس گلوتامیناز بافتی و یا افزایش لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیوم روده را در بیوپسی دارند. این بیماران، اغلب از نظر ژنتیکی مستعد به بیماری سلیاک هستند.

تظاهرات بیماری در کودکی و بزرگسالی ممکن است متفاوت باشد. بیماری در کودکی با اسهال و استئاتوره، درد کرامپی شکم و گاه استفراغ خود را نشان دهد. به طور معمول این کودکان عقب ماندگی رشد دارند. سستی، بی‌قراری، ضعف عضلانی، هیپوتونی و اتساع شکم از علائم دیگر بیماری است. برخی از کودکان فقط کوتاهی قد یا نقصان رشد دارند [۱۸]. در بالغین نیز ممکن است بیماری با علائم گوارشی نظیر اسهال، دفع مدفوع چرب، نفخ خود را نشان دهد. کاهش وزن یکی دیگر از علائم است که وابسته به شدت و وسعت ضایعات روده‌ای است. خستگی و احساس سستی وضعف از علائم شایع بیماری است که علت آن علاوه بر کم‌خونی، از دست دادن پتاسیم در مدفوع می‌باشد. از تظاهرات دیگر بیماری، آفت‌های شدید و راجعه دهان می‌باشد که ممکن است تنها

1. Potential Celiac Sprue

علامت بیماری باشد [۱۹]. کم‌خونی از تظاهرات شایع بیماری در کودکان و بزرگسالی است که بیشتر به علت اختلال در جذب آهن و فولات از قسمت ابتدایی روده باریک است. خونریزی‌های پوستی و مخاطی که به علت اختلال در جذب روده‌ای ویتامین K محلول در چربی در بیماری شدید می‌باشد، می‌تواند کم‌خونی را تشدید نماید. گاه بیماری با کاهش دانسیته استخوانی و استئوپنی و حتی پوکی استخوان و استئوپروز بروز می‌کند [۲۰، ۲۱]. علائم عصبی و نروولوژیک نیز یکی دیگر از تظاهرات بیماری است. شایع‌ترین تظاهر عصبی این بیماری آتاکسی و عدم تعادل می‌باشد [۲۲]. همراهی صرع و سلیاک به خوبی شناخته شده است [۲۳]. برخی از بیماران با افزایش آنزیم‌های کبدی [۲۴، ۲۵] یا با بیماری پیشرفته کبدی و سیروز مراجعه می‌نمایند [۲۶، ۲۷]. در بعضی مطالعات، نازایی در بیماران مبتلا به سلیاک بیشتر بوده است [۳۱-۳۲]؛ هرچند در مطالعه دیگری میزان باروری در این بیماران با جمعیت عمومی تفاوتی نداشت [۳۲]. ناباروری در آقایان به علت اختلال در حرکت و شکل اسپرم و نیز مقاومت به هورمون‌های آندروژن گزارش شده [۳۳، ۳۴] و آرتروز و التهاب مفاصل در بیماران سلیاک بیشتر مشاهده شده است [۳۵]. درمانیت هرپتی فرم که یک بیماری پوستی خارش‌دار می‌باشد در افراد مبتلا به سلیاک شایع است [۳۶]. در

برخی مطالعات، همراهی سلیاک با سندرم روده تحریک‌پذیر با شیوع بیشتری گزارش شده است [۹].

تشخیص

تست‌های سرولوژیک

تست‌های سرولوژیک و بیوپسی روده باریک دقیق‌ترین تست‌های تشخیصی بیماری سلیاک می‌باشند. برای تشخیص این بیماری، ابتدا ارزیابی با تست‌های سرولوژیک می‌باشد. هنگامی که تست سرولوژی مثبت باشد بایستی برای تأیید بیماری، بیوپسی روده باریک انجام شود.

آنتی‌بادی ضد گلیادین، حساسیت و اختصاصیت پایینی دارد. نتایج مثبت کاذب این تست شایع می‌باشد. در حال حاضر این تست برای تشخیص اولیه و غربالگری کاربردی ندارد [۳۷]. تست‌های سرولوژیک که آنتی‌بادی ضد اندومیزیوم و آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی از نوع IgA را سنجش می‌کند در تشخیص بیماری به کار می‌رود. ترانس گلوتامیناز بافتی، آنتی‌ژن هدف برای ساخت آنتی‌بادی است که حساسیت و اختصاصیت بالایی دارد [۱۲، ۳۹]. وجود این آنتی‌بادی‌ها با درجه آتروفی پرزها، ارتباط دارد. در صورتی که کمبود IgA که شیوع آن در بیماری سلیاک ۲/۶٪-۱/۷٪ است، همراه این بیماری باشد بایستی آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز IgG را اندازه‌گیری کرد. تشخیص بیماری فقط براساس

تست‌های سرولوژیک قابل قبول نیست و باید با بیوپسی روده باریک قطعی گردد.

یافته‌های هیستولوژیک

در حال حاضر بیوپسی روده باریک و یافته‌های هیستولوژیک، به عنوان استاندارد طلایی تشخیص بیماری سلیاک مطرح می‌باشد. نمونه‌برداری که معمولاً از قسمت دوم دوازدهه انجام می‌شود، بایستی توسط پاتولوژیست مجرب تفسیر گردد. نمای هیستولوژیک بیوپسی روده در بیماری سلیاک براساس معیارهای مارش، در جدول ۱ نشان داده شده است.

ضرورت بررسی سلیاک

تست‌های تشخیصی سلیاک، بایستی در افراد زیر انجام شود [۳۷]:

- افرادی که علائم گوارشی نظیر اسهال مزمن، سوءجذب، کاهش وزن، نفخ و دیستانسیون شکم دارند.
- افرادی که کوتاهی قد، تأخیر بلوغ، انمی فقر آهن، سقط مکرر و نازایی و افزایش آنزیم‌های کبدی بدون علت مشخص دارند.
- افرادی که ریسک بیماری سلیاک در آنها بالا است، نظیر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و بیماری خودایمنی تیروئید، خوشاوندان درجه یک و دو بیماران مبتلا به سلیاک، بیماران مبتلا به سندرم‌های داون، ترنر و ویلیامز.



جدول ۱- طبقه بندی پاتولوژیک اصلاح شده مارش در بیماری سلیاک	
نوع	تعریف
۰	بیوپسی طبیعی و نرمال دوازدهه
I	نمای طبیعی مخاط با افزایش لنفوسیت‌های داخل اپی تلیال
II	کریپت‌های هیپرپلاستیک، پرزهای روده طبیعی
IIIa	کریپت‌های هیپرپلاستیک با آتروفی نسبی پرزهای روده
IIIb	کریپت‌های هیپرپلاستیک با آتروفی تقریباً کامل
IIIc	کریپت‌های هیپرپلاستیک با آتروفی کامل

شکستگی‌های پاتولوژیک نیز در این بیماری گزارش شده است. مکانیسم بیماری متابولیک استخوانی، ممکن است به علت سوء جذب ویتامین D و کلسیم و کاهش دریافت کلسیم به علت عدم تحمل لاکتوز در برخی از بیماران مبتلا به سلیاک باشد [۴۲]، [۴۳]. در بیشتر موارد کاهش دانسیته استخوان در این بیماری با رژیم فاقد گلوتن در مدت ۲ سال به وضعیت طبیعی برمی‌گردد و هر چه زودتر این رژیم شروع گردد، پاسخ درمانی بهتر خواهد بود.

درماتیت هرپتی فرم

درماتیت هرپتی فرم یک بیماری پوستی است که مشخصه آن ضایعه پوستی خارش دار به شکل پاپول و وزیکول می‌باشد. این راش، معمولاً قرینه است و روی آرنج‌ها، زانوها، باسن، ساکروم، صورت، گردن و قفسه صدری و گاه داخل دهان ایجاد می‌شود. تشخیص این بیماری با هیستولوژی می‌باشد. وجود IgA گرانولر بین لایه درم و

بیماری‌های همراه و عوارض بیماری سلیاک

کم خونی فقر آهن

آهن غذا در ابتدای روده باریک جذب می‌شود. در بیماری سلیاک، قسمتی از روده باریک که بیشترین آسیب را متحمل می‌شود، ابتدای روده باریک می‌باشد. بنابراین کم خونی فقر آهن، یافته شایعی در بیماری سلیاک می‌باشد. معمولاً کم خونی، با شروع رژیم فاقد گلوتن بهبود می‌یابد. آنمی فقر آهن، ممکن است تنها تظاهر بیماری سلیاک باشد، به خصوص در مواردی که کم خونی به درمان آهن خوراکی پاسخ نمی‌دهد [۴۰].

بیماری متابولیک استخوانی

استئوپنی و استئوپروز شایع‌ترین تظاهر بالینی بیماری متابولیک استخوانی در سلیاک می‌باشد [۴۱]. دانسیته استخوان در بیماران سلیاک درمان نشده، کاهش می‌یابد. افزایش

بیماران با تشخیص سندرم روده تحریک پذیر، آفت‌های مقاوم و راجعه دهان، هیپوپلازی مینای دندان، نروپاتی محیطی و آتاکسی مخچه‌ای بدون علت.

رویکرد تشخیصی

جهت تشخیص بیماری سلیاک، ارزیابی ابتدا با تست‌های سرولوژیک آغاز می‌گردد. در بیمارانی که تست مثبت آنتی‌بادی اندومیزیال یا آنتی‌بادی ضدترانس گلوتامیناز دارند، بایستی بیوپسی روده باریک انجام شود. رویکرد تشخیصی بیماری سلیاک در آلگوریتم ۱ خلاصه شده است.

تشخیص‌های افتراقی

تشخیص افتراقی بیماری سلیاک شامل سایر شرایطی است که ایجاد سوء جذب همراه با تغییرات مورفولوژی روده باریک می‌نماید. بیماری‌هایی که در تشخیص افتراقی سلیاک مطرح می‌باشند، در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲- تشخیص‌های افتراقی بیماری سلیاک	
موارد	توصیف
انتروپاتی اتوایمیون	آسیب یا تخریب کرپیت، آنتی‌بادی ضد انتروسیت‌ها در ۵۰٪ موارد شروع معمولاً در ۶ ماه اول تولد
نقص ایمنی متغیر شایع	فقدان پلاسماسل‌ها، هیپرپلازی ندولار لنفویید، عفونت ژیا‌ردیا شایع
عدم تحمل پروتئین غذا	افزایش ائوزینوفیل‌ها، سایر تظاهرات آلرژیک (آسم، آتوپي)، پاسخ به حذف غذای آلرژن
عفونت روده‌ای (معمولاً ویروسی)	طبیعی بودن تعداد لنفوسیت‌های اینتراپیتلیال
لنفوما	انفیلتراسیون غیرطبیعی لنفویید، شک بالینی قوی، تصاویر رادیولوژیک اثبات کننده توده
اسپروی تروپیکال	فقدان آنتی‌بادی آنتی‌اندومیزبال، پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیک و فولات

اپیدرم پوست سالم و بدون تاول، مشخصه هیستولوژیک این بیماری می‌باشد. درماتیت هرپتی فرم در ۲۵٪-۱۵٪ بیماران سلیاک مشاهده می‌شود [۴۴]. درمان اساسی درماتیت هرپتی فرم رژیم فاقد گلوتن می‌باشد، هرچند در ابتدای شروع رژیم، بایستی داروهایی نظیر داپسون را برای برطرف شدن سریع‌تر خارش و راش مصرف نمود.

بیماری‌های اندوکراین

گاه بیماران مبتلا به سلیاک، برخی اختلالات اندوکراین وابسته به ایمنی را بروز می‌دهند. شایع‌ترین این اختلالات دیابت نوع ۱ و بیماری‌های تیروئید می‌باشد. ۱۰٪-۵٪ بیماران سلیاک، مبتلا به دیابت یا بیماری‌های تیروئید هستند [۴۵]. بیماری سلیاک، همراهی نزدیکی با دیابت شیرین

نوع I دارد [۴۸-۴۶]. بسیاری از این بیماران، علائم واضح بیماری سلیاک را ندارند [۴۹]. مطالعات انسانی در زمینه اثر رژیم فاقد گلوتن بر دیابت در بیمارانی که بیماری سلیاک همراه با دیابت دارند، ناکافی و یا کوتاه مدت بوده است و بایستی در آینده با مطالعات بزرگتر و پیگیری بیشتر بیماران ارزیابی گردد.

بیماری اتوایمیون تیروئید در بیماران سلیاک، نسبت به جمعیت عادی افزایش دارد [۵۰، ۵۱]. در این بیماران، هیپوتیروئیدی شایع‌تر از هیپرتیروئیدی است.

بیماری کبدی

بیماری سلیاک ممکن است همراه با افزایش اندک و مزمن آنزیم‌های کبدی باشد. مطالعات موجود نشان می‌دهد که بیماری سلیاک یکی از علل بیماری پیشرفته کبدی و

سیروز می‌باشد که حتی در مواردی منجر به پیوند کبد می‌شود [۲۶، ۵۲]. اختلالات آنزیم‌های کبدی و حتی در برخی موارد سیروز در این بیماران با رژیم فاقد گلوتن، بهبود می‌یابد [۲۷]. همراهی بین بیماری سلیاک و سیروز اولیه صفراوی، گزارش شده است [۵۲].

اختلالات نورولوژیک

شایع‌ترین اختلالات نورولوژیک همراه با بیماری نروپاتی محیطی، آتاکسی مخچه‌ای، اپی لپسی، اسکروز مالتیپل می‌باشد [۵۳]. بعضی گزارشات نشان می‌دهد علائم عصبی با رژیم فاقد گلوتن بهبود می‌یابد به خصوص اگر درمان زود شروع شود [۵۴]. اثر رژیم فاقد گلوتن بر بیماری صرع متفاوت است. در بیشتر بیماران، بیماری صرع با رعایت رژیم فاقد گلوتن، با میزان کمتر دارو و بهتر کنترل می‌شود [۵۵].



هرچند گلوتن در جودوسر^۴ نیز یافت می‌شود. اما سمی بودن آن در بیماری سلیاک، نامشخص است. حذف کامل تمام محصولات حاوی گلوتن از رژیم غذایی، بی‌نهایت دشوار می‌باشد. بسیاری از غذاهای آماده، گلوتن دارند که برای بیماران ناشناخته است. زیرا آرد گندم به صورت گسترده‌ای در صنایع غذایی کاربرد دارد. به عنوان مثال غذاهایی که حاوی آرد گندم می‌باشند شامل: بستنی، رشته فرنگی، انواع ماکارونی‌ها، سوسیس، آرد و خمیری که برای سرخ کردن ماهی یا در پودرهای سوخاری به کار می‌رود، سس‌های سالاد، سوپ‌های آماده یا موجود در رستوران‌ها، انواع سس‌ها، مواد افزودنی به چاشنی‌ها و ادویه‌جات که حاوی آرد می‌باشد. حلوا و انواع غذاهایی که در آن‌ها گندم، جو یا آردهای حاوی گلوتن وجود دارد. در بعضی از داروها و پوشش کپسول‌ها یا قرص‌ها نیز گلوتن به کار رفته است و در طی آماده‌سازی برخی ویتامین‌ها نیز گلوتن کاربرد دارد [۶۶]. انواع آبجوها نیز حاوی گلوتن می‌باشد. بیماران با اسپرووی سلیاک درمان نشده، ممکن است همزمان کمبود آنزیم لاکتاز ثانویه به آسیب سلول‌های اپی‌تلیال سطحی داشته باشند. بنابراین بایستی از مصرف شیر و محصولات لبنی در ابتدای شروع رژیم فاقد گلوتن، اجتناب نمایند. پس از پاسخ به رژیم

تست‌های سرولوژیک آنتی‌بادی IgG برعلیه گلیادین یا آنتی‌بادی IgG بر ضد ترانس گلوتامیناز بافتی استفاده نمود.

آفت‌های راجعه

آفت‌های شدید و راجعه دهان، در تعدادی از بیماران مبتلا به سلیاک ممکن است تنها تظاهر بیماری باشد. اهمیت شناخت بیماری سلیاک در این افراد، این است که تعداد زیادی از آنان به رژیم غذایی فاقد گلوتن پاسخ داده و آفت‌ها بهبود می‌یابد [۶۵].

کوتاهی قد

بیماران سلیاک، معمولاً قدی کوتاه‌تر از همسالان خود دارند. در کودکانی که با کوتاهی قد بدون علت مشخص مراجعه می‌نمایند، بایستی علاوه بر انجام تست‌های سرولوژیک بیماری سلیاک، بیوپسی از روده باریک نیز برای تشخیص این بیماری انجام شود. در صورتی که رژیم فاقد گلوتن زود شروع گردد، قد این کودکان ممکن است به حد طبیعی برسد [۱۸].

درمان

درمان اساسی بیماری سلیاک، حذف گلوتن از رژیم غذایی است. منبع اصلی گلوتن غذا، گندم^۱، چاودار^۲، جو^۳ می‌باشد.

1. Wheat
2. Rye
3. Barley

4. Oats

افسردگی و سایر اختلالات روانی در بیماری سلیاک گزارش شده است. بسیاری از علائم نظیر اضطراب، بی‌قراری و آپاتی بعد از رعایت چند ماه رژیم فاقد گلوتن، بهبود می‌یابد [۵۶].

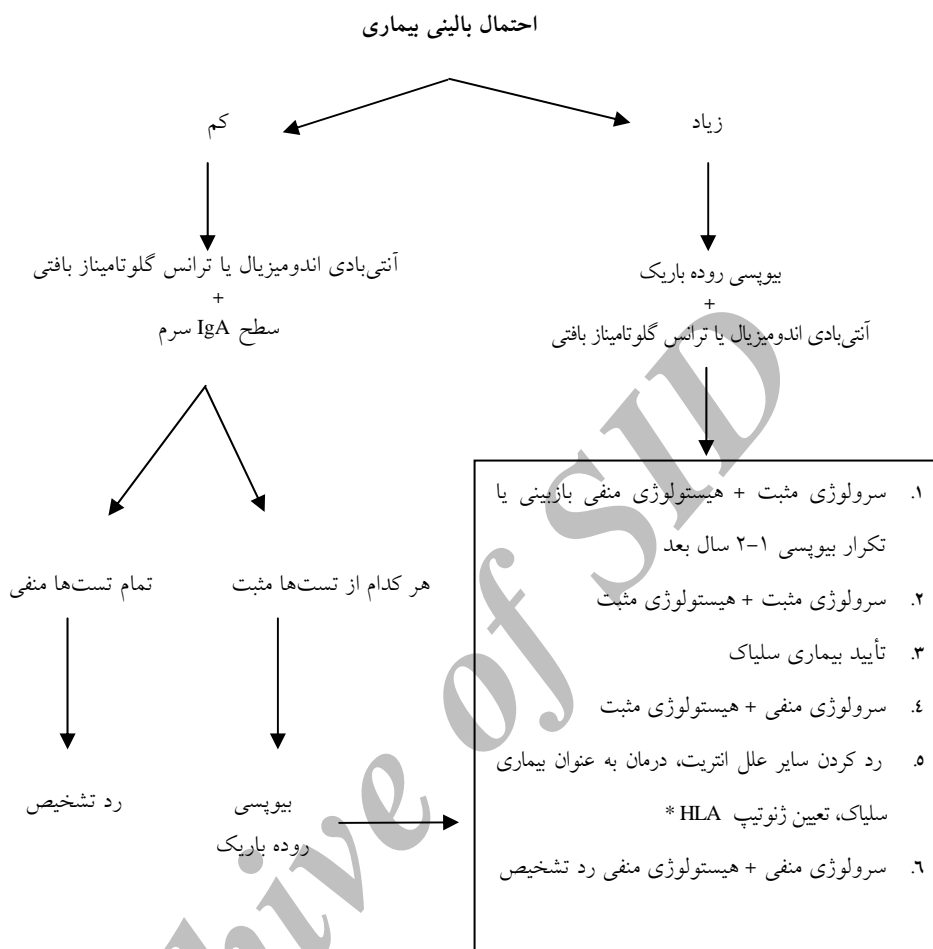
کانسر

شیوع کانسرهایی مثل لنفومای غیرهوجکین، لنفومای T سل وابسته به آنتروپاتی، آدنوکارسینومای روده باریک، کارسینومای مری و اروفارنکس در بیماری سلیاک مختصر افزایش می‌یابد [۵۷-۵۹]. مکانیسم ایجاد بدخیمی در بیماری سلیاک ناشناخته است. افزایش نفوذپذیری روده به کارسینوژن‌های محیطی، التهاب مزمن، تحریک مزمن آنتی‌ژنی، آزاد شدن سیتوکین‌های التهابی و کمبودهای تغذیه‌ای عوامل مطرح شده در بروز کانسرها می‌باشد [۶۰]. به نظر می‌رسد رعایت دقیق رژیم فاقد گلوتن بیمار را در برابر برخی کانسرها محافظت می‌کند [۶۱، ۶۲].

کمبود اختصاصی IgA

همراهی بین کمبود IgA و بیماری سلیاک به خوبی شناخته شده است. بیماری سلیاک در ۸ درصد این بیماران یافت شده است [۶۳]. از طرف دیگر، کمبود اختصاصی IgA در ۱ تا ۲ درصد بیماران سلیاک، رخ می‌دهد [۶۴]. در غربالگری برای بیماری سلیاک در بیماران با نقص IgA، بایستی از

آلگوریتم ارزیابی افراد مشکوک به سلپاک



هیستولوژیک تا ۲ سال هم به طول انجامد. علاوه بر رژیم فاقد گلوتن، بیماران با بیماری شدید بایستی مکمل‌های مناسب برای اصلاح کمبودهای غذایی دریافت نمایند. این کمبودها، معمولاً به علت سوء جذب می‌باشد. بیماران دچار کم‌خونی، بایستی آهن و فولات دریافت نمایند. در بیماران با پورپورا و کبودی و شواهدی از خونریزی ممکن است جایگزینی ویتامین K

فاقد گلوتن، از نظر کلینیکی به سرعت به وضعیت طبیعی برمی‌گردند و این بهبودی در علایم در طی ۲ هفته از شروع درمان، گزارش شده است [۶۷]. سرعت و درجه بهبود هیستولوژیک، غیرقابل پیش‌بینی است. بازگشت ساختمان پرز به وضعیت طبیعی، زمان طولانی‌تری نیاز دارد و ممکن است در بیوپسی ۲ تا ۳ ماه بعد نیز دیده نشود. در بعضی بیماران ممکن است بهبود

غذایی فاقد گلوتن، محصولات لبنی به تدریج شروع شده و در صورتی که بیمار آن را تحمل نمود، ادامه یابد. بعد از شروع رژیم فاقد گلوتن، بیشتر بیماران در طی چند هفته بهبود می‌یابند. در بسیاری از بیماران بهبود علایم در طی ۴۸ ساعت قابل توجه می‌باشد. گاه بهبود کلینیکی بعد از هفته‌ها یا ماه‌ها به دست می‌آید. در یک مطالعه، نشان داده شد که ۷۰ درصد بیماران سلپاک با شروع رژیم

لازم باشد. افراد مبتلا سلیاک بایستی به شونند. گاه مکمل‌های کلسیم نیز لازم است. مقاوم به درمان دارند که در این موارد انجام ورزش، قطع سیگار و الکل و مصرف کورتیکواستروئیدها و داروهای سرکوب کننده میزان کافی کلسیم در رژیم غذایی تشویق رژیم فاقد گلوتن پاسخ نمی‌دهند و اسپروی ایمنی کاربرد دارد.

مراج

1. James MW, Scott BB. Coeliac disease: the cause of the various associated disorders? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1119-112
2. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-203
3. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-391.
4. Yachha SK, Misra S, Malik AK, Nagi B, Mehta S. Spectrum of malabsorption syndrome in north Indian children. *Indian J Gastroenterol* 1993; 12: 120-12.
5. Bhatnagar S, Gupta SD, Mathur M, et al. Celiac disease with mild to moderate histologic changes is a common cause of chronic diarrhea in Indian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 204-209.
6. Shamir R, Lerner A, Shinar E, et al. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2589-94.
7. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Fayaz Moghadam K, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 475-8.
8. Qari FA. Clinical presentation of adult celiac disease in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002; 23: 1514-7.
9. Shahbazkhani B, Foroootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H, et al. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 231-5. 252.
10. Shahbazkhani B, Maghari M, Nasser Moghaddam S, Kamelian N, Sotoudeh M, Minapour M, et al. Prevalence of celiac disease among Iranian patients with chronic diarrhea. *Gut* 2000; 47(Suppl III): A196.
11. Bijan Shahbazkhani, Reza Malekzadeh, Masoud Sotoudeh, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003.15: 475-478.
12. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006. 18: 1181-1186.
13. Khoshnia M, Pourshams A, Mohammadkhani A, Tavangar SM, Shahbazkhani B. Celiac disease in Gonbad kavoos. *Govareh* 2005. 52: 131-134.
14. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 624-628.
15. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002; 23: 464-483.
16. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, et al. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM* 2002; 95: 79-82.
17. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(41): 6585-6593.
18. Damen GM, Boersma B, Wit JM, Heymans HS. Catch-up growth in 60 children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 394.
19. Greco, L, Percopo, S. The coeliac disease task force Free from Gluten; Improved knowledge to cure coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 25.
20. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 122.
21. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24: 249.
22. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: A cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 183.
23. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowica R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2099.

24. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352: 26.
25. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654.
26. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 107.
27. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 515.
28. Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: A case control study. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 76.
29. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2759.
30. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, et al. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39: 382.
31. Kolho KL, Tiitinen A, Tulppala M, et al. Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 171.
32. Tata LJ, Card TR, Logan RF, et al. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128: 849.
33. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, et al. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994; 12: 186.
34. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. *Gut* 1983; 24: 127.
35. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, et al. The arthritis of coeliac disease: Prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1314.
36. Collin P, Reunala T, Rasmussen M, et al. High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1129.
37. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Celiac Disease* 2004. Available at: URL: <http://www.consensus.nih.gov>.
38. Fernandez E, Riestra S, Rodrigo L, Blanco C, Lopez-Vazquez A, Fuentes D, Moreno M, Lopez-Larrea C. Comparison of six human anti-transglutaminase ELISA-tests in the diagnosis of celiac disease in the Saharawi population. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3762-3766.
39. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 219-221.
40. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of irondeficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 153-156.
41. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395.
42. Delco F, El-Serag HB, Sonnenberg A. Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 966-972.
43. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 857-864.
44. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001; 19: 728-736.
45. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89: 165-171.
46. Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1: 597.
47. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, et al. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: Clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabet Med* 1998; 15: 38.
48. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, et al. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2210.
49. Seissler J, Schott M, Boms S, et al. Autoantibodies to human tissue transglutaminase identify silent coeliac disease in Type I diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 1440.
50. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994; 35: 844.
51. Badenhop K, Dieterich W, Segni M, et al. HLA DQ2 and/or DQ8 is associated with celiac disease-specific autoantibodies to tissue transglutaminase in families with thyroid autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1648.
52. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881.
53. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttila T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 490-494.
54. Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grunewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1221-1224.
55. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992; 340: 439-443.



56. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 247-250.
57. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428-1435.
58. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115: 191-195.
59. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year populationbased study. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 374-380.
60. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287: 1413-1419.
61. Loftus CG, Loftus EV. Cancer risk in celiac disease. *Gastroenterology* 2004; 123 : 1726-1729.
62. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333-338.
63. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, et al. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 333.
64. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, et al. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131: 306.

Archive of SID

آزمون

۱. در بیماری سللیاک کدامیک از موارد زیر صحیح است؟

الف- منحصراً یک بیماری ژنتیکی است.

ب- بیماری نادری است.

ج- بیماری دوره کودکی است.

د- عوامل ژنتیکی، محیطی و ایمنی در بروز بیماری دخیل می‌باشند.

۲. در بیماری سللیاک کدام مورد صحیح نیست؟

الف- خستگی و احساس سستی وضعف از علائم شایع بیماری است.

ب- آفت‌های شدید و راجعه دهان، ممکن است تنها علامت بیماری باشد.

ج- برخی از کودکان فقط کوتاهی قد یا نقصان رشد دارند.

د- در بیماری سللیاک بالقوه، بیوپسی روده باریک، هیستولوژی منطبق بر بیماری سللیاک را نشان می‌دهد.

۳. HLA DQ2- HLA DQ8 برای بروز بیماری در سللیاک:

الف- لازم است

ب- کافی است

ج- بیماری وابسته به HLA نیست

د- بیماری به شکل اتوزوم غالب به ارث می‌رسد

۴. در مورد اپیدمیولوژی بیماری سللیاک کدام مورد غلط است؟

الف- شیوع بیماری در برآوردهای اپیدمیولوژیک، کمتر از شیوع واقعی آن است.

ب- این بیماری منحصر به اروپا است.

ج- بیماری مختصر در زنان بیشتر است.

د- در آسیای میانه و ایران شیوع بیماری، مشابه کشورهای غربی است.

۵. تمام موارد زیر در بیماری سللیاک صحیح است به جز:

الف- آنزیم ترانس گلوتامیناز نقش اصلی در پاسخ ایمنی در این بیماری دارد.

ب- تظاهرات بیماری سللیاک فقط به صورت علائم سوءجذب شدید و لاغری مفرط می‌باشد.

ج- در افراد مستعد به بیماری سللیاک، پروتئین گلوتن باند شده به HLA، منجر به فعال شدن و افزایش لئوسیت‌های B و تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شود.

د- بیماری سللیاک، یک اختلال خود ایمنی است.

۶. در مواردی که کم‌خونی فقر آهن بدون پاسخ به درمان وجود دارد:

الف- تست سرولوژی بیماری سللیاک بایستی انجام شود.

ب- تجویز آهن بایستی ادامه یابد.

ج- تست سرولوژی بیماری سللیاک و بیوپسی روده باریک بایستی انجام شود.

د- آهن و اسید فولیک تجویز گردد.

۷. در رابطه با هیستولوژی در بیماری سللیاک کدام مورد غلط است؟

الف- در صورت تست مثبت سرولوژی، تشخیص بیماری باید با بیوپسی روده باریک قطعی گردد.

ب- طبیعی بودن بیوپسی روده، رد کننده تشخیص است.

ج- در مارش II کریپت‌ها هیپرپلاستیک هستند.

د- یافته‌های هیستولوژیک، به عنوان استاندارد طلایی تشخیص این بیماری مطرح می‌باشند.

۸. در نتایج منفی کاذب در بیوپسی روده باریک کدام یک از موارد زیر نقش دارد؟

الف- در برخی از بیماران ضایعات روده به صورت تکه تکه می‌باشد.

ب- گاه ضایعات مخاطی در ابتدای زوژنوم شدیدتر است و با آندوسکوپ معمولی نمی‌توان از این قسمت نمونه گرفت.

ج- تفسیر بیوپسی توسط پاتولوژیست غیرمغرب

د- همه موارد

۹. در رابطه با درمانیت هرپتی فرم، کدام صحیح نیست؟

الف- یک ضایعه پوستی خارش‌دار پاپولووزیکولر است.

ب- معمولاً سیمتریک است.

ج- به رژیم فاقد گلوتن، پاسخ می‌دهد.

د- تشخیص این بیماری با بیوپسی و دیدن IGA گرانولر بین لایه درم و اپیدرم پوست مبتلا می‌باشد.

۱۰. کدام مورد صحیح است؟

الف- درمان اساسی بیماری سللیاک، حذف گلوتن از رژیم غذایی است.

ب- با شروع رژیم فاقد گلوتن، بیشتر بیماران در طی چند هفته از نظر کلینیکی بهبود می‌یابند.

ج- بازگشت ساختمان پرز به وضعیت طبیعی، زمان طولانی‌تری نیاز دارد.

د- همه موارد

