مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (36) العدد (3) 2014
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (36) No. (3) 2014

الداء الزلاقي كعامل خطر لحدوث فقر الدم عند الأطفال

الدكتور سمير أصلان*
الدكتور يوسف زعبلاوي**
أماني حرفوش***

(تاريخ الإيداع 24 / 2 / 2014. قُبِل للنشر في 13 / 5 /2014)

□ ملخّص □

شملت الدراسة 502 طفلاً بأعمار بين 6 أشهر و14سنة أجريت لهم خزعة أمعاء دقيقة إضافة إلى استقصاء كل من:الخضاب (Hb)،حجم الكرية الحمراء الوسطي(MCV)، متوسط مستوى الخضاب في الكرية الحمراء(MCH)، متوسط تركيز الخضاب في الكرية الحمراء(MCHC)، مقياس توزع الكريات الحمر حسب الحجم(RDW).

كان معدل شيوع الداء الزلاقي لدى المرضى المتظاهرين بفقر دم 36,04% مقابل 12,14%عند غير المصابين.شوهد فقر الدم في 77% من الأطفال المصابين بالداء الزلاقي وبذلك يكون التظاهر الأكثر شيوعاً يتلوه فشل النمو بنسبة43% .

كان متوسط كل من المشعرات الدموية المدروسة أقل عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي مقارنة بغير المصابين باستثناء RDW الذي كان أعلى عند المصابين. وجدت علاقة عكسية بين مدة الشكاية و الخضاب وكانت أشد في مرضى الداء الزلاقي.

يجب التقصي عن الداء الزلاقي لدى كل المرضى المتظاهرين بفقر دم غير مفسر أو معند.

الكلمات المفتاحية: داء زلاقي، فقر دم معند، مشعرات دموية.

* أستاذ –قسم الأطفال–كلية الطب البشري–جامعة تشرين–اللاذقية–سورية.
** أستاذ –قسم الأطفال–كلية الطب البشري–جامعة تشرين–اللاذقية–سورية.
***طالبة دراسات عليا(ماجستير)–قسم الأطفال–كلية الطب البشري–جامعة تشرين–اللاذقية–سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (36) العدد (3) 2014
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (36) No. (3) 2014

Celiac Disease as a Risk Factor of Anemia in Children

Dr. Samir Aslan*
Dr. Youssef Zabalaw**
Amani Harfoush***

(Received 24 / 2 / 2014. Accepted 13 / 5 / 2014)

□ ABSTRACT □

This study included 502 children between 0,5-15 years old. They were all subjected to duodenal biobsy for several reasons, and underwent investigations; Hb, MCV, MCH, MCHC and RDW.

The prevalence of celiac disease among anemic children was higher than nonanemic patients (36,04% vs 12,14%). The mean duration of compliance was higher in both anemic children and celiac patients than in comparing groups .The mean levels of Hb,MCV,MCH and MCHC were lower in celiac group, while RDW was higher. Anemia was the most common presentation of celiac disease and it was seen in 77% among celiac children, while failure to thrive was detected in 43% of celiac group. Clinicians should consider celiac disease as a possible cause of anemia in all subjects with unexplained or refractory anemia.

Keywords: Celiac disease, Refractory anemia, Hematological indices.

***Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.**
****Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.**
*****Postgraduate Student (Master), Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.**

مقدمة:

الداء الزلاقي مرض شائع ينجم عن استجابة مناعية شاذة للغلوتين الموجود في بعض الحبوب كالقمح والشعير والشيلم، يحدث عند أشخاص مؤهبين وراثياً بامتلاكهم أنماطاً خاصة من المستضد الإنساني للكريات البيض (HLA)وهي :HLADQ2,HLADQ8.

يصيب الداء الزلاقي الأطفال والبالغين بكل الأعمار فليس من النادر تشخيصه بعد عمر الستين.بينت دراسات المسح أن انتشار الداء الزلاقي يقارب الكل 100 شخص .[1].

تتنوع التظاهرات السريرية للداء الزلاقي وتختلف بحسب العمر فنلاحظ سيطرة الأعراض الهضمية كتمدد البطن والإسهال المزمن وكذلك الألم البطني والقهم والإمساك في الأعمار الصغيرة بين 9-24 شهراً،بينما نجد في الأعمار الأكبر زيادة في نسبة حدوث فقر الدم وفشل النمو إضافة إلى نقص تصنع ميناء الأسنان وارتفاع المستوى المصلي لخمائر الكبد وكذلك نلاحظ زيادة في حدوث الأعراض العصبية كالرنح وتكلسات الفص القفوي.[1]

تعتبر التغيرات النسيجية في خزعة الأمعاء الدقيقة المعيار الذهبي لتشخيص الداء الزلاقي، ويعد الضمور الزغابي (النمط الثالث حسب تصنيف Marsh) مظهراً تشريحيا مرضياً مميزاً للداء الزلاقي.[1,2,3]

يعد فقر الدم واحداً من أكثر التظاهرات غير الهضمية للداء الزلاقي شيوعاً إن لم يكن الأشيع، ويعتبر فقر الدم ناقص الحجم ناقص الصباغ النمط الأكثر مشاهدة لفقر الدم في سياق الداء الزلاقي، ويتميز بتعنيده على العلاج المعيض المناسب.[4,5]

أهمية البحث وأهدافه:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين الداء الزلاقي وفقر الدم ،حيث لايزال تشخيص الشكل غير الكلاسيكي والصامت من الداء الزلاقي يشكل تحدياً كبيراً لأطباء أمراض الهضم والتغذية،ويتزايد عدد المرضى المشخصين دون وجود الأعراض الهضمية النموذجية حيث بينت الدراسات أن حوالي 70% من المرضى المشخصين حديثاً لا يتظاهرون بالأعراض المعدية المعوية المعروفة.

ولعل أشيع وأهم التظاهرات غير الهضمية للداء الزلاقي هو فقر الدم، وقد أردنا من خلال هذا البحث معرفة أهمية العلاقة بين الداء الزلاقي وفقر الدم في مجتمعنا ،مما يمكننا من التوجه للداء الزلاقي وإجراء الإستقصاءات اللازمة لتشخيصه خاصة في حالات فقر الدم غير المفسر أو فقر الدم المعند على العلاج مما يحمي من اضطراب الوظائف الإدراكية والعقلية ويؤدي إلى تطور روحي طبيعي.

طرائق البحث ومواده:

دراسة مقطعية عرضية مدتها 4 سنوات(من كانون الثاني 2010حتى نهاية كانون الأول 2013)للأطفال المراجعين لقسم الأطفال في مشفى الأسد الجامعي من اللاذقية والمحافظات المجاورة والذين خضعوا لإجراء تنظير هضمي علوي بشكايات مختلفة موجهة للداء الزلاقي ،وأجريت لهم خزعة أمعاء دقيقة.

شروط الإدخال في العينة:

كل الأطفال الذين أجري لهم تنظير هضمي علوي مع خزعة الأمعاء الدقيقة خلال فترة الدراسة وكانت شكايتهم موجهة للداء الزلاقي(فقر دم،فشل نمو،ألم بطني،إسهال مزمن،إمساك،إقياءات،قهم).

معايير الإخراج:

*الأطفال الذين لديهم شذوذات برحلان الخضاب أو اضطرابات دموية تفسر سبب فقر الدم.

*الأطفال الذين أظهر التنظير الهضمي لديهم وجود مصدر للنزف كبوليب أو قرحة أو غيرها.

المتغيرات التي قيمت في الدراسة:

- عمر المريض وجنسه.
- الشكاية التي استدعت إجراء التنظير الهضمي العلوي.
- مدة الشكاية.
- وجود قصة عائلية للداء الزلاقي.
- سوابق علاج بمركبات الحديد الفموية.
- **الخضاب:** سنعتمد تعريف منظمة الصحة العالمية لفقر الدم بناء على قيمة خضاب الدم حسب العمر .[6,7]

تعريف فقر الدم المعند: فقر الدم غير المتحسن على العلاج الفموي المعيض لمدة تزيد عن 3 أشهر وذلك بجرعة علاجية.

يوضح الجدول التالي القيم المعتمدة في الدراسة:

العمر	قيمة الخضاب المحددة لفقر الدم
6–59 شهر	أقل من 11 غ/دل
5–11 سنة	أقل من 11,5 غ/دل
12–14 سنة	أقل من 12 غ/دل

- **حجم الكرية الحمراء الوسطي MCV:** وتختلف حسب العمر .[8] ويوضح الجدول التالي القيم المعتمدة في الدراسة

• AGE	• Mean MCV fl
• Birth	• 98-108
• 1-3 d	• 95-108
• 1 wk	• 88-107
• 2wk	• 86-105
• 1m0	• 85-104
• 3-6mo	• 77-96
• 0,5-1,9 yr	• 74-91
• 2-4 yr	• 70-77
• 5-7 yr	• 73-79
• 8-11 yr	• 75-81
• 12-14 yr	• 76-83

- **متوسط مستوى الخضاب في الكرية الحمراءMCH:**القيم الطبيعية 27–32 بيكوغرام.
- **متوسط تركيز الخضاب في الكرية الحمراء MCHC:**القيم الطبيعية 32–36 %.
- **مقياس توزع الكريات الحمر حسب الحجم RDW:**تتراوح القيم الطبيعية بين 13.5 ± 1.5 %.

تم اختيار هذه المشعرات الدموية التي تشير إلى التصنيف المورفولوجي لفقر الدم (ناقص الحجم ناقص الصباغ،سوي الحجم سوي الصباغ،وغيرها)وذلك لعدم توافر معايرة الحديد،الفيرتين،فيتامين B12 وحمض الفوليك.

خطة التحليل الإحصائي:

- دراسة العوامل المتعلقة بفقر الدم.
- دراسة العوامل المتعلقة بالداء الزلاقي.
- دراسة العلاقة بين مدة الشكوى و الخضاب عند جميع المشاركين وعند كل من الأطفال المصابين وغير المصابين بالداء الزلاقي.

القوانين والأساليب الإحصائية المستخدمة:

تم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

- t student test (اختبار t لمجموعتين مستقلتين): لمقارنة متوسطين حسابيين.
- Chi–square test (اختبار الاستقلالية أو اختبار كاي–مربع): لمقارنة نسبتين مئويتين.

الفروق عند عتبة الدلالة ≤ 0.05 اعتبرت هامة إحصائيا.

- معامل الارتباط لـ "بيرسون" (r) Correlation coefficient لدراسة العلاقة بين مدة الشكوى ومستوى الخضاب عند جميع المشاركين وعند كل من الأطفال المصابين وغير المصابين بالداء الزلاقي (تتراوح قيمته بين −1 (علاقة عكسية تامة) و+1 (علاقة طردية تامة).
- تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Stata.

النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة 506 أطفال منهم 238 أنثى و268 ذكراً ،استبعد منهم 4 أطفال(اثنان منهم مصابان بالتلاسيميا،طفلة وجد لديها بالتنظير الهضمي العلوي بوليب متقرح، وطفل لم نتمكن من نفي إصابته بالتلاسيميا لعدم إجراء رحلان خضاب) .

العوامل المتعلقة بفقر الدم:

*شملت الدراسة 222 طفلاً مصاباً بفقر الدم،كان منهم 106 إناث (بنسبة 47,75%)، و116 ذكراً (بنسبة 52,59%)، تراوحت أعمارهم بين 6أشهر و14 سنة.

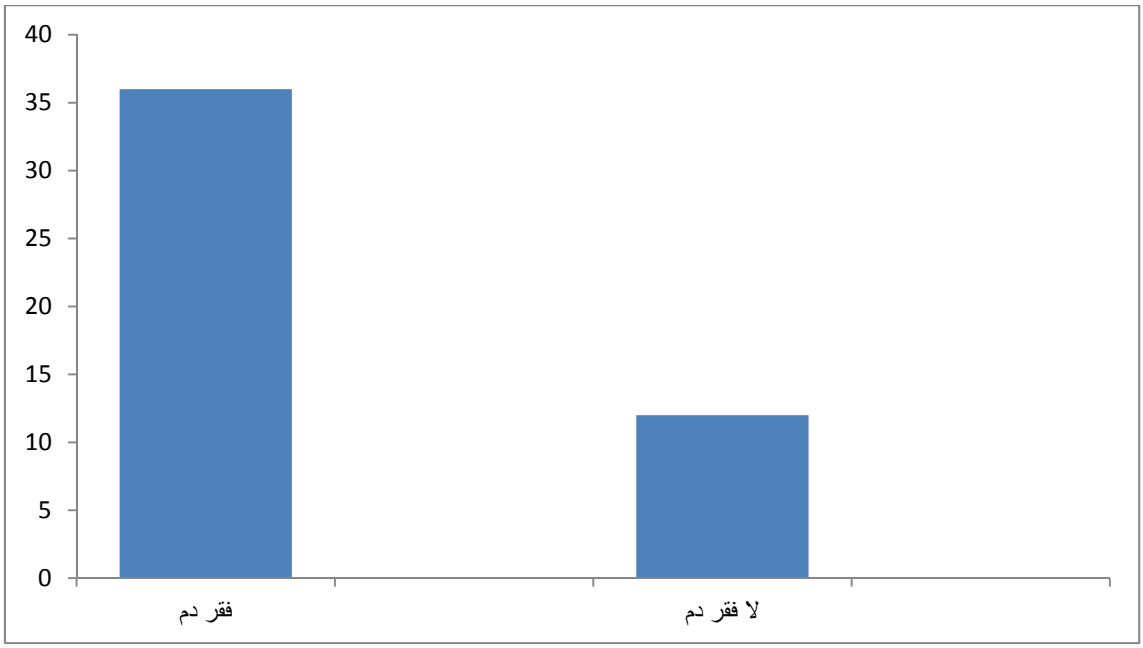
*لم يلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين فقر الدم والعمر والجنس .

(P value 0,98)(P value 0,38) على التوالي.

* بلغ عدد الأطفال المصابين بفقر دم والموضوعين على العلاج بمركبات الحديد الفموية بجرعة علاجية (6مغ/كغ/اليوم)154 مريضاً بنسبة 69%.

* أثبت الداء الزلاقي نسيجياً لدى 80 طفلاً من بين 222 مصاباً بفقر الدم بنسبة 36,04% مقابل 34 طفلاً من بين 280 طفلاً غير مصاب بفقر الدم بنسبة 12,14% ،وبذلك تكون نسبة الداء الزلاقي لدى الأطفال المصابين بفقر دم أعلى بثلاثة أضعاف منه عند غير المصابين.

يوضح الشكل رقم(1)النتائج التي حصلنا عليها:

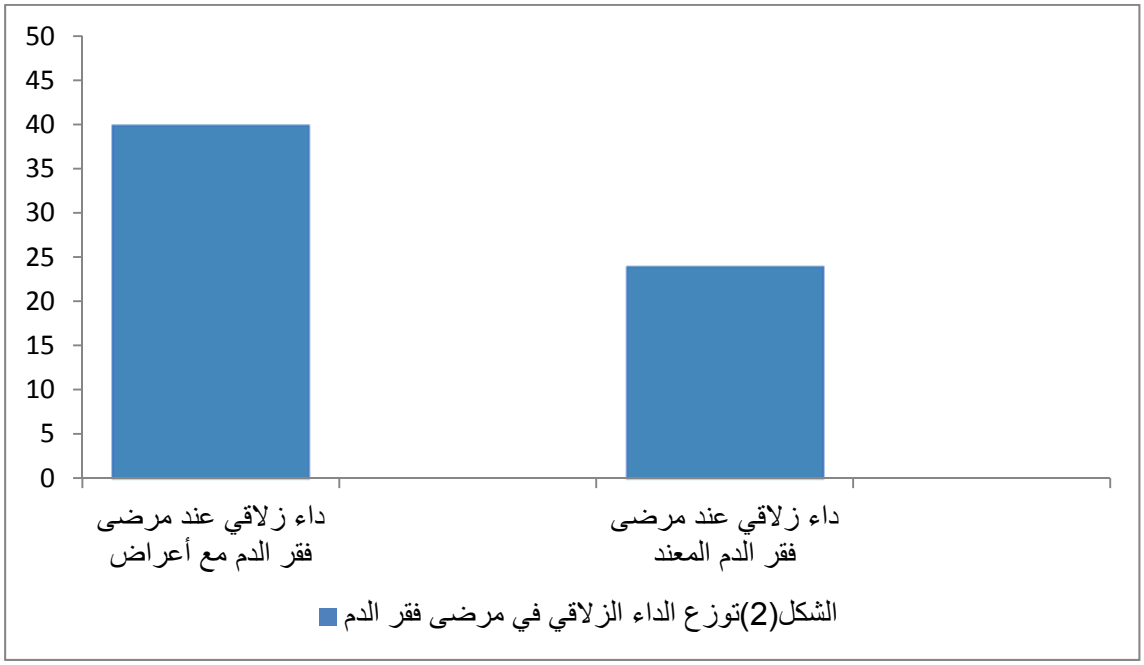


*كان لدى 168 طفلاً فقر دم مترافق مع أعراض أخرى موجهة للداء الزلاقي ،وبلغ عدد الأطفال المصابين بفقر دم معزول معند على العلاج بمركبات الحديد الفموية 54 طفلاً .

كان عدد الأطفال المصابين بالداء الزلاقي و المتظاهرين بفقر دم مترافق مع أعراض أخرى 67 طفلاً بنسبة 40%،بينما أثبت الداء الزلاقي لدى 13 طفلاً من المتظاهرين بفقر دم معند معزول بنسبة 24%. وهذا ما يوضحه الجدول رقم(1) والشكل رقم(2).

الجدول رقم(1)توزع الداء الزلاقي بين مرضى فقر الدم

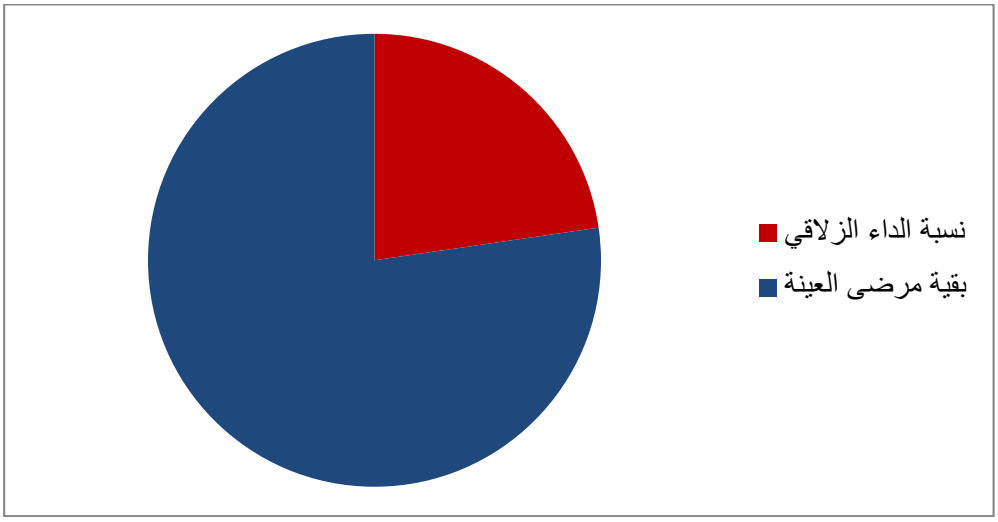
		فقر دم مع أعراض موجهة للداء الزلاقي	فقر دم معند معزول
عدد المرضى		168	54
داء زلاقي	العدد	67	13
	%	40	24



الشكل(2)توزع الداء الزلاقي في مرضى فقر الدم

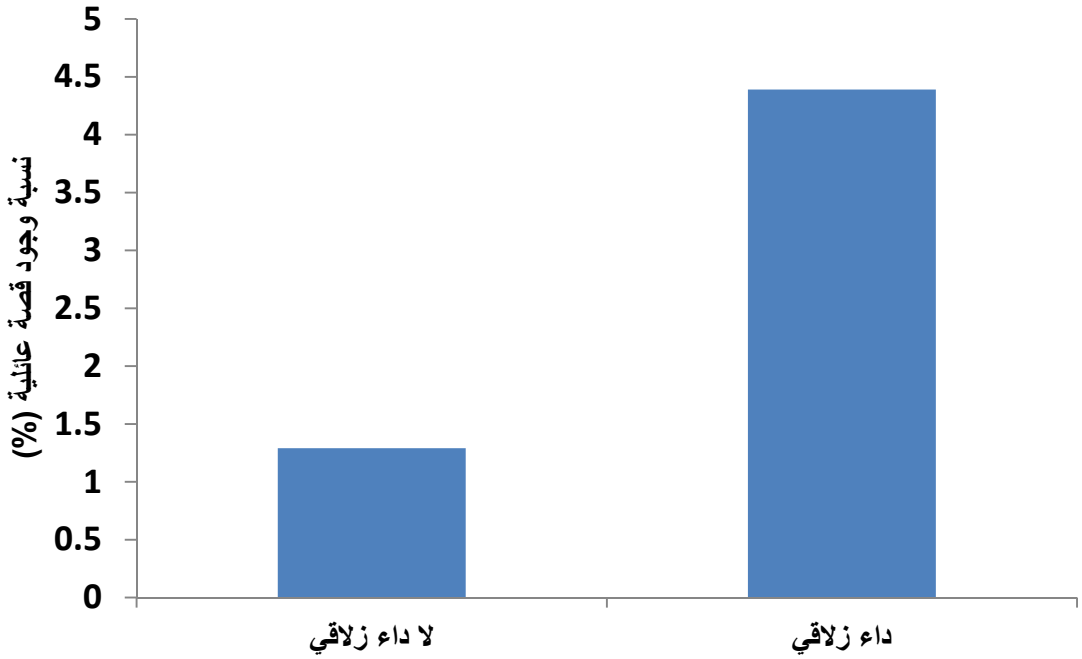
العوامل المتعلقة بالداء الزلاقي:

- بلغت نسبة الداء الزلاقي لدى الأطفال الذين خضعوا لتنظير هضمي علوي لأسباب مختلفة 22,71%.



الشكل رقم(2)نسبة الداء الزلاقي في عينة الدراسة

- توزعت الإصابة بالداء الزلاقي بالتساوي بين الإناث والذكور(57 طفلاً لكل منهما)ولم توجد علاقة هامة إحصائياً بين الداء الزلاقي والعمر والجنس.(P value 0.53)،(P value 0,11) على التوالي.
- كانت نسبة وجود قصة عائلية للداء الزلاقي أعلى عند الأطفال المصابين منه عند غير المصابين بالداء الزلاقي (4.4% مقابل 1.3%)،وكان هذا هاماً من الناحية الإحصائية (P value<0,05).وهذا موضح في الشكل رقم(3)



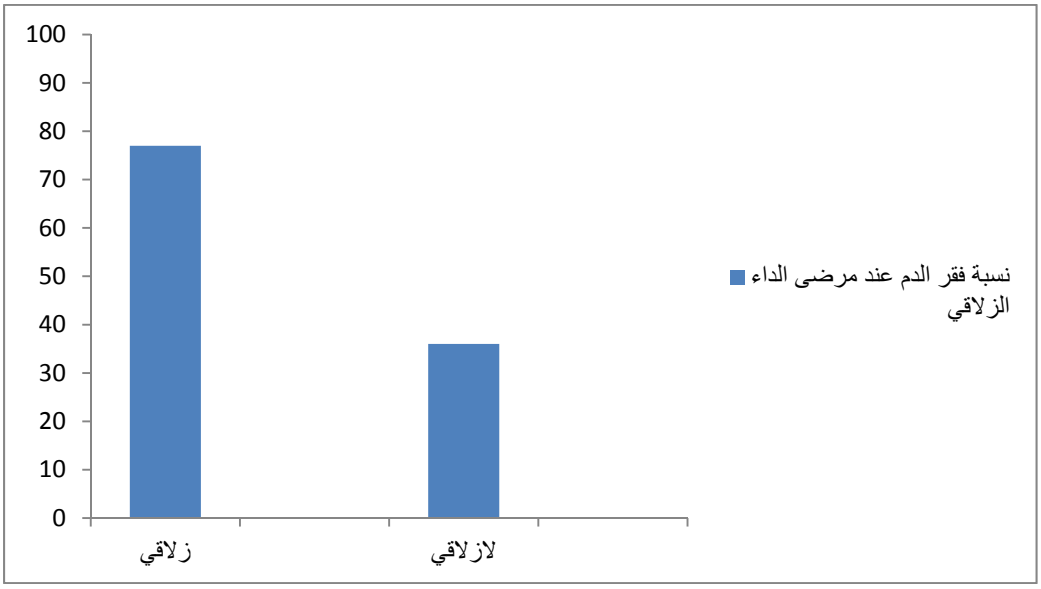
الشكل رقم(3)نسبة وجود قصة عائلية لدى مرضى الداء الزلاقي

●تم إجراء استجواب دقيق وأخذ قصة مرضية مفصلة لتحديد مدة الشكاية وزمن بدء الأعراض وكان متوسط مدة الشكاية الأساسية التي استدعت إجراء التنظير الهضمي العلوي أعلى عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي منه عند الأطفال غير المصابين،وهذا ما يوضحه الجدول رقم(2).

الجدول رقم(2)العلاقة بين الداء الزلاقي ومتوسط مدة الشكاية التي استدعت إجراء التنظير الهضمي العلوي

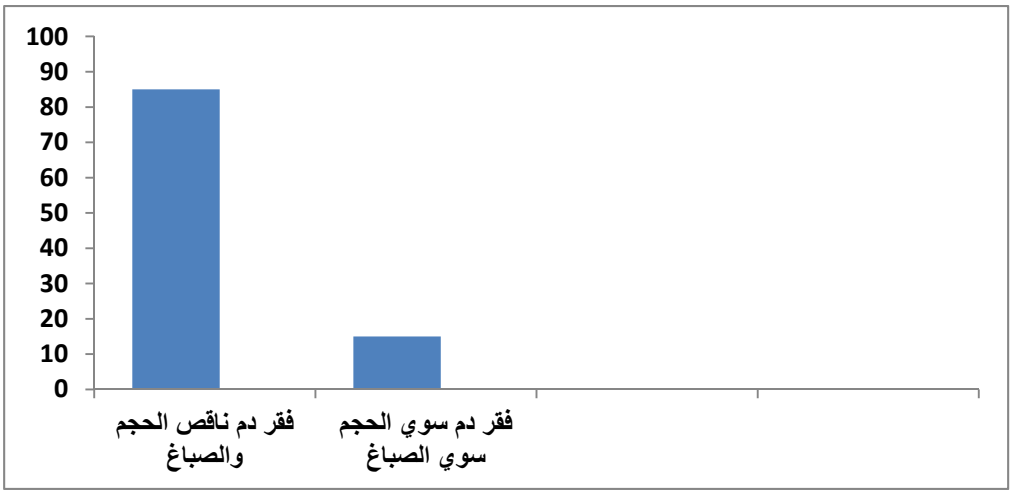
		الداء الزلاقي			
				نعم	P value
مدة الشكوى	سنة	المتوسط	2.00	3.57	<0.001
		الانحراف المعياري	1.37	2.77	

●بلغ عدد الأطفال المصابين بالداء الزلاقي والمتظاهرين بفقر دم 88 طفلاً بنسبة 77,18%،بينما كان عدد المرضى غير المصابين بالداء الزلاقي ولديهم فقر دم 142طفلاً بنسبة 36,6%، وبذلك تكون نسبة وجود فقر دم عند الأطفال المشخص لديهم داء زلاقي أعلى منها عند غير المصابين وكان هذا الفرق هاماً من الناحية الإحصائية0,01 $\geq$ P .وهذا ما يوضحه الشكل رقم(4)



الشكل رقم (4) نسبة فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي

- بلغت نسبة فقر الدم ناقص الحجم ناقص الصباغ عند المرضى المصابين بالداء الزلاقي والمتظاهرين بفقر دم 85% وكان لدى 15% منهم فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ ،وهو موضح في الشكل رقم(5) .



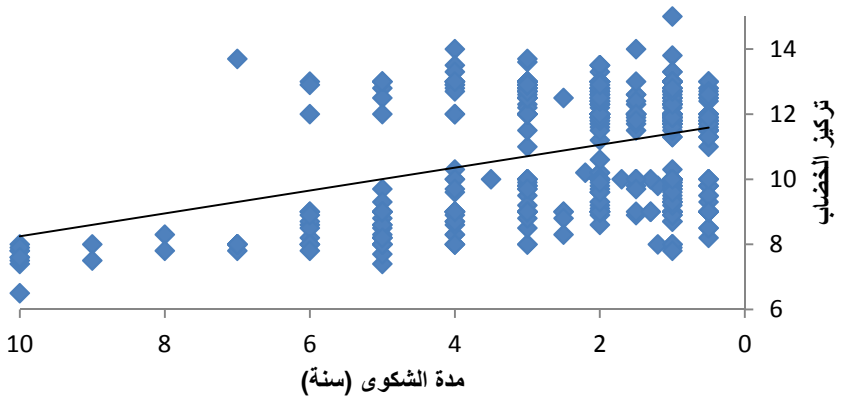
الشكل رقم(5)نسبة فقر الدم ناقص الحجم ناقص الصباغ لدى مرضى الداء الزلاقي

- بشكل عام، كان متوسط كل من المشعرات الدموية Hb، MCV، MCH، MCHC أقل عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي مقارنة بغير المصابين. وعلى العكس من ذلك، كان متوسط كل من RDW والصفيحات أعلى لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي منه عند غير المشخص لديهم المرض.وهذه النتائج موضحة في الجدول رقم(3)

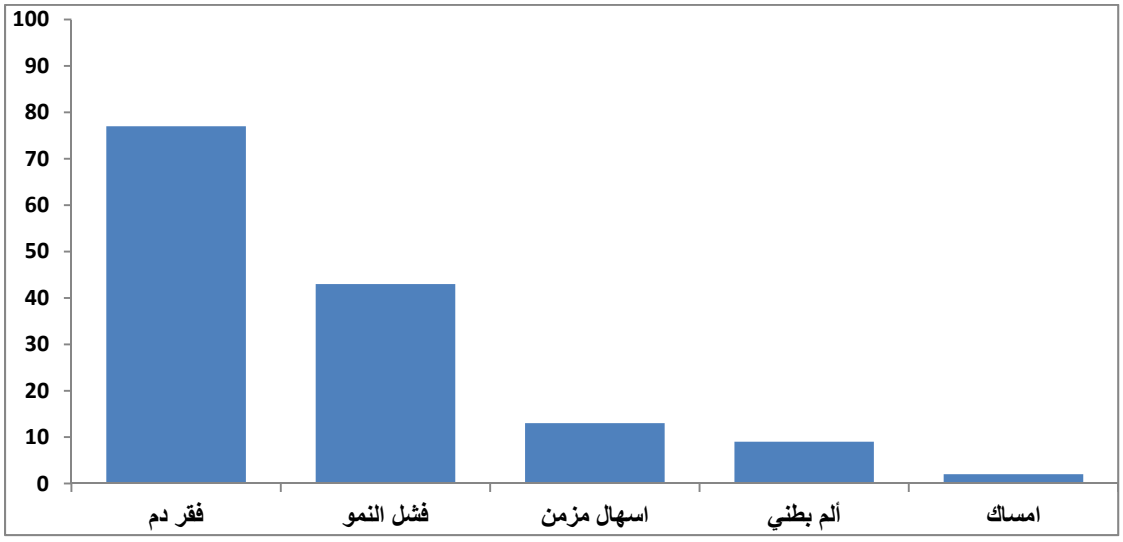
الجدول رقم(3)العلاقة بين الداء الزلاقي والمشعرات الدموية المدروسة

		داء زلاقي		
		لا	نعم	p value
Hb	المتوسط	1.6 ±11.3	1.9 ±8,1	<0.001
MCV	المتوسط	6.1 ±74.0	8.6 ±67.5	<0.001
MCH	المتوسط	3.6 ±25.7	4.7 ±22.0	<0.001
MCHC	المتوسط	3.5 ±32.1	4.8 ±28.3	<0.001
RDW	المتوسط	1.7 ±14.9	2.8 ±17.3	<0.001
PLT	المتوسط	68.7 ±300.3	168.7 ±467.3	<0.001

العلاقة بين مدة الشكوى وتركيز الخضاب لاحظنا وجود علاقة عكسية بين طول مدة الشكوى وتركيز الخضاب في المصل (معامل الارتباط −0.38). كلما زادت مدة الشكوى انخفض تركيز الخضاب. وكانت العلاقة العكسية أشد عند الأطفال المشخص لديهم الداء الزلاقي (معامل الارتباط −0.45) منه عند الأطفال غير المصابين بالداء الزلاقي (معامل الارتباط −0.18).وهذا ما يوضحه الشكل رقم(6) أدناه.



- لوحظ من خلال الدراسة أن 60 مريضاً من الأطفال المصابين بالداء الزلاقي لديهم كثرة صفيحات بنسبة 52,6%.ولم نقم بإجراء الاستقصاءات لتفسير كثرة الصفيحات لأنها ليست من أهداف البحث .
- كان فقر الدم أكثر الأعراض شيوعاً لدى مرضى الداء الزلاقي بنسبة 77,18%،تلاه فشل النمو حيث لوحظ في 49 طفلاً مصاباً بالداء الزلاقي بنسبة 42,98%،بينما وجد الإسهال المزمن في 15 طفلاً بنسبة 13,16%، و ورد الألم البطني والإمساك في 11 طفلاً بنسبة 9,65%وطفلين بنسبة1,75% على التوالي.ويظهر الشكل رقم(7) هذه النتائج.



الشكل رقم(7)الأعراض الأكثر تواردا مع الداء الزلاقي

- شملت الدراسة 506 أطفال (استبعد منهم 4)خضعوا للتنظير الهضمي العلوي مع أخذ خزعة من العفج ،كان لدى 22,7% منهم داء زلاقياً مثبتاً بخزعة الأمعاء الدقيقة،وهذا يتوافق مع بعض الدراسات.[12]

	دراستنا	دراسة لؤي في مشفى الأسد الجامعي 2008	Sharma A 2005
نسبة الداء الزلاقي	22,7%	24,4%	21%

- بلغت نسبة وجود قصة عائلية للداء الزلاقي 4,4% وهو ما يتوافق مع دراسة Berti I في U.S.A عام2003.[13]
- بلغت نسبة الداء الزلاقي لدى الأطفال المصابين بفقر الدم 36% وهي أعلى بثلاثة أضعاف منه عند الأطفال غير المصابين بفقر الدم، وهي تفوق النسب في الدراسات العالمية التي تتراوح بين 15-20% ويعود هذا إلى الاختلاف إلى عينة الدراسة حيث اقتصرت تلك الدراسات على عينة فقر الدم بعوز الحديد المعزول دون تظاهرات أخرى مرافقة بينما شملت دراستنا كل الحالات التي تحمل شكاية فقر الدم(أي فقر الدم المعند وغير المفسر وفقر الدم المترافق مع أعراض توجه نحو الداء الزلاقي).
- كان نسبة الداء الزلاقي لدى مرضى فقر الدم المعند المعزول 24% وكان هذا متوافقاً مع العديد من الدراسات العالمية.[14,15,16]

	دراستنا	Vildan E 2011	Stavroula K 2004	Amrinder S 2003
نسبة الداء الزلاقي لدى فقر الدم المعند	%24	%28	%14,28	%25

●وجد في الدراسة أن نسبة الداء الزلاقي لدى المرضى المتظاهرين بفقر دم مع أعراض أخرى موجهة للداء الزلاقي 40%،بينما كانت 24%لدى المرضى المتظاهرين بفقر دم معند معزول،إلا أننا لا نستطيع أن نقول بناء على ذلك إن الداء الزلاقي أشيع لدى المتظاهرين بفقر دم مع أعراض أخرى وذلك بسبب اختلاف عدد المرضى بين المجموعتين(168 مريضاً مقابل 54 طفلاً).

●كانت نسبة وجود فقر دم عند الأطفال المشخص لديهم داء زلاقي 77% وهي تقارب النسب المذكورة في العديد من الدراسات.[17,18,19]

	دراستنا	Kansu A 2009	Kochhar R 2007	Fisgin T 2004
نسبة فقر الدم لدى مرضى الداء الزلاقي	%77,18	%81	%84	%86

●كان متوسط كل من المشعرات الدموية Hb، MCV، MCH، MCHC أقل عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي مقارنة بغير المصابين، وعلى العكس من ذلك، كان متوسط RDWوكان هذا متوافقاً مع العديد من الدراسات.[14,20]

	Hb	MCV	MCH	MCHC	RDW
دراستنا	9,1±8,1	8,6±67,5	4,7±22	4,3±28,3	2,8±17,3
Vildan 2011	2,6±7,8	4,5±57,3	2,1±37,3		3,7±18,7
Sherwani 2008	1,5±7,1	1,9±70,5	1,6±23,5	1,2±26,3	

●يعد فقر الدم ناقص الحجم ناقص الصباغ النمط الأشيع لفقر الدم في الداء الزلاقي،وبلغت نسبته في دراستنا 85% من المرضى المصابين بالداء الزلاقي والمتظاهرين بفقر الدم،وتتوافق هذه النتائج مع العديد من الدراسات.[20,21]

	دراستنا	Sherwani 2008	Patwari AK 2003
فقر الدم ناقص الحجم ناقص الصباغ	%85	%82,4	%78

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

1- توجد علاقة هامة بين الداء الزلاقي وفقر الدم ويجب إجراء الاستقصاءات اللازمة لتأكيد تشخيصه أو نفيه في المرضى المتظاهرين بفقر دم غير مفسر سواء ترافق مع أعراض موجهة للداء الزلاقي أو كان معزولاً ومعنداً على العلاج.

2- كان متوسط مدة الشكاية أعلى عند المصابين بالداء الزلاقي في الدراسة مما يعكس تأخر التشخيص في مجتمعنا.

3- تزداد شدة فقر الدم كلما طالت مدة الشكوى وتأخر التشخيص ويكون هذا أشد عند المرضى المصابين بالداء الزلاقي.

4- فقر الدم هو أشيع التظاهرات غير النموذجية للداء الزلاقي، ويعتبر فقر الدم ناقص الحجم ناقص الصباغ الأكثر تواردا في مرضى الداء الزلاقي.

5-ترتفع نسبة الإصابة بالداء الزلاقي في المرضى الذين لديهم قصة عائلية للإصابة.

التوصيات:

- يجب أن يؤخذ الداء الزلاقي بالاعتبار في كل حالات فقر الدم غير المفسرة وإجراء الاستقصاءات اللازمة لتأكيد أو نفي تشخيصه.
- ينصح بإجراء الواسمات المصلية(anti tTG –IgA, EMA)النوعية للداء الزلاقي لكل أفراد العائلة وذلك في حال وجود طفل مصاب من نفس العائلة.
- ننصح بإجراء دراسات إضافية تشمل كافة التظاهرات الدموية للداء الزلاقي بما فيها عدد الكريات البيض وعوامل التخثر وغيرها.

المراجع:

1-Hill I.D;Dirk M.H;Liptak G.S;et al(2005) . Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations ofthe North American Society for Pediatric Gastroenterology,Hepatology and Nutrition.JPGN;40:1-19.

2-ROBIN S.G(2004).Advances in celiac disease .Curr Opin Gastroenterol.;20:95-103.Pubmed-Medline.

3-Tesei N,Sugai E,Vazquez H,Smecuol E,Niveloni S,Mazure R,et al(2003).Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies.Aliment Pharmacol Ther;17:1415-23.Pubmed-Medline.

4-CACCIARI,E;SALARDI,S;LAZZARI,R;COLLINA,A;BIASCO(2003).Clinical Gastroenterology and Hepatology.American Journal of Haematology1,Vol 93,Issue 12, ,1785-1791.

5-Abdulkarim A.S,Murray J.A(2003).The diagnosis of coeliac disease.AlimentPharmacol Ther;17:987-95.Pubmed-Medline.

6-Iron Deficiency Anemia Assessment(2001).Prevention and Control,World Health Organization.

7-Harris R.J(2004).Nutrition in the 21st Century what is going wrong. Arch Dis ChildFeb;89(2):154-8.

8- Oski; Brugnara;Nathan(2003). A diagnostic approach to the anemic patient In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia, PA: Saunders.

9. Harper J.W; Holleran S.F;Ramakrishnan R; Bhagat G (2007). Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. Am J Hematol.;82:996–1000.

10-Husby S,Koletzko S,Korponay-Szabo IR et al.European society for Pediatric Gastroenterology,Hepatology,and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease.J Pediatr Gastrenterol Nutr2012;54:136-60.

11- Halfdanarson TR,Litzow MR, Murray JA.(2007) Hematologic manifestations of celiac disease. Blood 109:412–21.

12- Sharma A, Poddar U, Yachha SK, Time to recognize atypical celiac disease in Indian children. Indian J Gastroenterol.2007 Nov-Dec;26(6):269-73.

13- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003;163:286–292.

14- Vildan ERTEKİN [1], Mahya Sultan TOSUN [2] , Nuran KÜÇÜK , The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia, The Turkish Journal of Gastroenterology 2013, Volume 24, No 4, Pages 334-338.

15- Economou, M. MD; Karyda, Stavroula MD, PhD; Gombakis, Nikos MD, PhD; Tsatra, Jovanna MD; Athanassiou-Metaxa, M. MD, PhD, Subclinical Celiac Disease in Children: Refractory Iron Deficiency as the Sole Presentation, Journal of Pediatric Hematology/Oncology: March 2004 - Volume 26 - Issue 3 - pp 153-154.

16- Amrinder Singh Puri, Sanjay Garg, Rajnish Monga, Pankaj Tyagi and Manoj Kumar Saraswat. 2003, Department of Gastroenterology, GB Pant Hospital, New Delhi, India

17- Fisgin T[1], Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. Acta Haematol. 2004;111(4):211-4.

18- Kansu A, Ensari A, Girgin N, Celiac disease: presentation of 109 children. Dapartment of Pediatric Gastroenterology, Ankara University, Yonsei Med J. 2009 Oct 31;50(5):617-23..

19- Kochhar R[1], Jain K, Thapa BR, Rawal P, Khaliq A, Kochhar R, Bhadada S, Vaiphei K, Varma S, Dutta U, Nain CK, Prasad KK, Singh K. Clinical presentation of celiac disease among pediatric compared to adolescent and adult patients, Indian J Gastroenterol. 2012 Jun;31(3):116-20. doi: 10.1007/s12664-012-0198-9. Epub 2012 Jun 21.

20-Rana K. Sherwani · Seema Alam · Kafi l Akhtar · Bushra Abid · Khaliqur-Rahman · Riaz Mehdi, Prevalence of iron defi ciency anemia in chronic diarrhoea and celiac disease – a western UP experience, Indian J. Hematol. Blood Transfus 2008 March; 24(1):12–15.

21- Patwari AK, Anand VK, Kapur G, Narayan S, Clinical and nutritional profile of children with celiac disease, Indian Pediatr. 2003 Apr;40(4):337-42.