



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK TEŞHİSİ İÇİN 0-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA YAPILMIŞ
OLAN SEROLOJİK TEST DEĞERLERİNİN, DAIMİ DİŞLERDE GÖRÜLEN
MİNE DEFEKTLERİ İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Deniz BAŞARAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Meltem BAKKAL

MART 2022

Programın seviyesi: Yüksek Lisans () Uzmanlık (✓) Doktora()

Anabilim Dalı: Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

Tez Sahibi: DENİZ BAŞARAN

Tez Başlığı: ÇÖLYAK TEŞHİSİ İÇİN 0-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA YAPILMIŞ OLAN SEROLOJİK TEST DEĞERLERİNİN, DAİMİ DİŞLERDE GÖRÜLEN MİNE DEFEKTLERİ İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

İmza

Jüri Bşk. (Danışman) Doç. Dr. Meltem BAKKAL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D.

Üye Doç. Dr. Şerife Özdemir
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D.

Üye Dr. Öğr. Üyesi Müesser Ahu YILMAZ
Marmara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D.

Üye (Yedek) Doç. Dr. Mustafa Sarp KAYA
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D.

Üye (Yedek) Dr. Öğr. Üyesi Pınar KINAY TARAN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D.

Bu tez, 26.04.2014 tarihli 28983 sayılı T.C SAĞLIK BAKANLIĞI, TIPTA VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK EĞİTİMİ YÖNETMELİĞİ ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve/...../.....tarih ve/..... sayılı kararla kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm tecrübelerini ve bilgisini paylaşan, tezimin her aşamasında bana destek olan, yol gösteren, sabrını, zamanını ve bilgisini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Meltem BAKKAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Şerife ÖZDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Pınar KINAY TARAN, Doç. Dr. Mustafa Sarp KAYA'ya,

Uzmanlık tezi çalışmam boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Güzide DOĞAN'a

Tez izleme komitemde bulunan Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'ndaki Sayın Dr. Öğr. Üyesi Müesser Ahu YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimine birlikte başladığım, mesleki alandaki birlikteliğimizin ötesinde dostluklarını ve sevgilerini her zaman paylaştığım ve birlikteliğimizden güç aldığım, uzmanlık sürecimi güzelleştiren canım eşkıdemlerim Dt. Bilge AKARCA, Dt. Bircan GÜRSOY, Dt. Gözde Asena BAYRAKTAR, Dt. Hilal YÜKSEL AKSAKAL ve Dt. İlay Sena ALTINOVA'ya,

Bugünlere gelebilmem için her türlü özveri ve fedakârlığı gösteren, hayatım boyunca her konuda beni destekleyen, sonsuz sevgileriyle yanımda olan, her zaman daha iyiye ulaşma çabası içinde olmamı sağlayıp bana başarıya gücü veren, kızları olduğum için her zaman şanslı hissettiğim canım annem Vicdan BAŞARAN, canım babam Nejdet BAŞARAN, canım ablam Yeliz ELMA ve varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren canım yeğenlerim Ahmet Erdem ELMA ve Esin ELMA'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini hissettiren, sonsuz anlayış ve sabır gösteren, varlığıyla bana güç veren canım nişanlım İhsan YÜCEL'e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Deniz BAŞARAN

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Deniz BAŞARAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
BEYAN.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Mine	3
2.1.1 Minenin yapısı.....	3
2.1.2 Minenin oluşumu ve evreleri.....	3
2.1.2.1 Salgı öncesi aşama	4
2.1.2.2 Salgı aşaması	4
2.1.2.3 Geçiş ve olgunlaşma aşaması	5
2.2 Gelişimsel Mine Defektleri.....	5
2.2.1 Gelişimsel mine defekti etiyolojisi.....	9
2.2.1.1 Çevresel faktörler	9
2.2.1.2 Genetik hastalıklar.....	10
2.2.1.3 Sistemik koşullar	11
2.3. Gelişimsel mine defekti tipleri.....	11
2.3.1 Mine hipoplazisi	12
2.3.2. Mine hipomineralizasyonu	12
2.3.3 Yaygın (diffüz) opasiteler	13
2.3.4. Sınırlı opasiteler	13
2.4 Büyük Azı ve Kesici Diş Hipomineralizasyonu (BAKH)	13
2.4.1 BAKH'nin epidemiyolojisi	14
2.4.4 BAKH görülen dişlerin histolojik özellikleri	15
2.4.3 BAKH'nin klinik özellikleri.....	16
2.4.5 BAKH'nin etiyolojisi	18

2.4.5.1 Annenin gebeliğinin 3. trimesterinde geçirdiği hastalıklar, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı.....	21
2.4.5.2 Kimyasallar ve emzirme süresi	22
2.4.5.3 Antibiyotik kullanımı	22
2.4.5.4 Ateşli hastalık-havale	23
2.4.5.5 Üst ve alt solunum yolu hastalıkları.....	23
2.4.5.6 Böbrek (idrar yolu) hastalıkları	23
2.4.5.7 Viral çocukluk hastalıkları	23
2.4.5.8 Beslenme bozuklukları.....	24
2.5 Çölyak Hastalığı.....	24
2.5.1 Tarihçe.....	25
2.5.2 Epidemiyoloji	26
2.5.3 Patogenez	27
2.5.4 Klinik sınıflama.....	30
2.5.5 Klinik bulgular	32
2.5.5.1 Gastrointestinal bulgular	33
2.5.5.2 Ekstraintestinal bulgular.....	34
2.5.6 Tanı.....	35
2.5.6.1 Serolojik incelemeler.....	36
2.5.6.2 Endoskopik biyopsi ve histopatolojik bulgular.....	37
2.5.6.3 Genetik incelemeler.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1 Etik Kurul Onayı.....	40
3.2 Hasta Seçimi	40
3.3 Çalışma Protokolü.....	41
3.3.1 Serolojik test değerleri	41
3.3.2 İntraoral muayene bulguları	41
3.3.3 Gelişimsel mine defekti.....	42
3.3.4 Oral semptomlar	44
3.3.5 Gastrointestinal semptomlar.....	44
3.4 İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	69

7. KAYNAKÇA	70
8. EKLER.....	92
9. ÖZGEÇMİŞ.....	100



SEMBOLLER VE KISALTMALAR

A	: Anoreksia
AA	: Abdominal Ağrı
AC	: Anguler Cheilitis (Anguler şeylitis)
AG	: Atrofik Glossitis
AGA	: Anti Gliadin Antikor
AMBN	: Ameloblastin
AMELX	: Amelogenin
ark	: Arkadaşları
BAKH	: Büyük Azı ve Kesici Diş Hipomineralizasyonu
ÇH	: Çölyak hastalığı
DBA	: Düzensiz Bağırsak Alışkanlığı
DÇ	: Diş Çürüğü
DGP	: Deamide Gliadin Peptit
DM	: Diyabetes Mellitus
DMFT	: Decayed, Missing and Filled Teeth (Çürük, Dolgulu ve Eksik Sürekli Diş Sayısı - Daimi Dişlenme)
dmft	: Decayed, Missing and Filled Teeth (Çürük, Dolgulu ve Eksik Sürekli Diş Sayısı - Süt Dişlenme)
EAPD	: Avrupa Pediatrik Diş Hekimleri Akademisi
EMA	: Endomysium Antikor
EMP	: Extracellular Matrix Protein (Hücre Dışı Matriks Protein)
ENAM	: Enamelin
ESPGHAN	: The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği)
FD	: Fissürlü Dil
GDS	: Gecikmiş Diş Sürmesi
GFD	: Gluten free diet (Glütensiz diyet)
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HIV Virüsü)	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

IFN μ	: İnterferon Gama
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
İSH	: İshal
KAB	: Kabızlık
KLK4	: Kallikrein related peptidase-4 (Kallikrein ile ilgili olan peptidaz-4)
KŞ	: Karında Şişlik
KU	: Kusma
Max	: Maksimum
MG	: Midede Gaz
Min	: Minimum
MMP 20	: Matriks Metaloproteinaz 20
n	: Sıklık
NASPGHAN	:Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
OLP	: Oral Liken Planus
Ort	: Ortalama
OÜ	: Oral Ülser
p	: Olasılık
PCB	: Polychlorinated biphenyls (Poliklorobifeniller)
PCDD	: Polychlorinated dibenzodioxins (Poliklorlanmış Dibenzo-p-dioksinler)
PCDF	: Polychlorinated dibenzofurans (Poliklorlanmış Dibenzofuranlar)
RAS	: Rekürrent Aftöz Stomatit
TFB	: Tükürük Bezi Fonksiyon Bozuklukları
TG	: Transglutaminaz
Th-1	: T helper cell-1 (T yardımcı hücre)
TNF-α	: Tumor necrosis factor- α (Tümör Nekroz faktör- α)
tTG	: Tissue Transglutaminase (Doku Transglutaminaz)

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Lokal mine defektlerinin etiyojisi

Tablo 2.2: Genel Olarak Görülen Mine Defektlerinin Etiyojisi

Tablo 2.3: ÇH'de gastrointestinal klinik belirtiler

Tablo 2.4: Farklı serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü

Tablo 2.5: ÇH için sıklıkla kullanılan histolojik sınıflandırmalar

Tablo 2.6: ÇH için skorlama sistemi

Tablo 4.1: BAKH ve BAKH+Çölyak gruplarının cinsiyet ve semptomlar açısından değerlendirilmesi

Tablo 4.2: BAKH ve BAKH+Çölyak gruplarının tTG IgA, DMFT, defektli diş sayısı ve maksimum defekt derecesi açısından değerlendirilmesi

Tablo 4.3: BAKH+Çölyak ve Çölyak gruplarının cinsiyet ve semptomlar açısından değerlendirilmesi

Tablo 4.4: BAKH+Çölyak ve Çölyak gruplarının tTG IgA ve DMFT açısından değerlendirilmesi

Tablo 4.5: Hasta ve Sağlıklı grupların cinsiyet ve semptomlar açısından değerlendirilmesi

Tablo 4.6: Hasta ve Sağlıklı gruplarının tTG IgA ve DMFT açısından değerlendirilmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Patogenez

Şekil 2.2: Buz dağı modeli

Şekil 4.1: BAKH ve BAKH+Çölyak gruplarının semptomlara göre dağılımları

Şekil 4.2: BAKH ve BAKH+Çölyak gruplarının tTG IgA serolojik değerlerine göre dağılımı

Şekil 4.3: BAKH+Çölyak ve Çölyak gruplarının semptomlara göre dağılımları

Şekil 4.4: Hasta ve Sağlıklı grupların semptomlara göre dağılımları

Şekil 4.5: Hasta ve Sağlıklı gruplarının tTG IgA serolojik değerlerine göre dağılımı



ÇÖLYAK TEŞHİSİ İÇİN 0-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA YAPILMIŞ OLAN SEROLOJİK TEST DEĞERLERİNİN, DAİMİ DİŞLERDE GÖRÜLEN MİNE DEFEKTLERİ İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Büyük azı ve kesici diş hipomineralizasyonu (BAKH), diş minesinin gelişimsel bir kusurudur. Birincil olarak birinci daimi azı dişlerinin minesini etkiler fakat, kesici dişleri de içerebilir. BAKH'ın nedeni hala belirsizdir ve yapılan araştırmalar, defekt ile ilişkili çevresel veya genetik kaynaklı olabilen çok faktörlü bir etiyolojiyi işaret etmektedir. Araştırmamızın amacı çölyak hastalığı (ÇH) teşhisi için 0-5 yaş arası çocuklarda yapılmış olan serolojik test değerlerinden biri olan doku transglutaminaz (tTG) IgA'nın, BAKH lezyonlarının varlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Araştırmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği'ne ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2009 - Aralık 2019 tarihleri arasında ÇH şüphesiyle başvurup doku transglutaminaz (tTG) IgA serolojik testi yaptıran, Ocak 2004 ila Haziran 2019 doğumlu, muayene sırasında 6-18 yaş aralığında olan 54 çocuk hasta dahil edildi. Ağız içi muayene ve serolojik test sonuçlarına göre; BAKH ve/veya ÇH teşhis edilen 24 çocuk ile çalışma grubu ve BAKH ve ÇH'si olmayan 30 çocuk ile kontrol grubu oluşturulmuştur. Ağız-diş muayenesine gelen çocukların klinik muayeneleri reflektör ışığı altında ayna ve sond yardımı ile dişler ıslak ve temizken yapıldı. Ad, soyad, cinsiyet, doğum tarihleri ve muayene tarihleri kaydedildi. ÇH ile ilişkili oral ve gastrointestinal semptomlar, serolojik test değerleri, intraoral muayene bulguları (dmft/DMFT indeksi) ve gelişimsel mine defektine sahip çocuklarda Aine'nin sınıflamasına göre BAKH lezyonları kaydedildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve normal dağılım göstermediği bulunmuştur. Normal dağılım göstermeyen niceliksel parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi

ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

İstatistiksel analiz sonucu gruplar arasında oral ve gastrointestinal semptomlar açısından anlamlı farklar bulunmamıştır. DMFT/dmft değerleri, çalışma grubunda yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. BAKH lezyonlarının görülme olasılığı ve tTG IgA değerleri çölyak hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunurken, BAKH lezyonlu diş sayısı ve defekt derecesi açısından tTG IgA serolojik test değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Çölyak hastası çocuklarda mine defektlerinin oluşma ihtimalinin yüksek olması ve spesifik bir mine defekti olan BAKH lezyonlarının çölyak hastalığı ile ilişkisinin incelenmesi bu lezyonların erken teşhisi için büyük önem taşımaktadır. ÇH'yi, BAKH lezyonları ile ortak paydada buluşturan yeni çalışmaların yapılması bu çocukların ağız-diş sağlığının sağlanmasında ve idamesinde büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Büyük azı ve kesici diş hipomimeralizasyonu (BAKH), çölyak hastalığı, doku transglutaminaz (tTG) IgA

DETERMINATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE SEROLOGICAL TEST VALUES FOR THE DIAGNOSIS OF CELIAC IN CHILDREN BETWEEN 0-5 YEARS AND ENAMEL DEFECTS IN PERMANENT TEETH

SUMMARY

Molar incisor hypomineralization (MIH) is a developmental defect of tooth enamel. It primarily affects the enamel of first permanent molars and may include incisors. The cause of MIH is still unclear and studies suggest a multifactorial etiology associated with the defect, which may have been due to an environmental or genetic origin. The aim of our study is to evaluate the relation of tissue transglutaminase (tTG) IgA, which is one of the serological test performed in children aged 0-5 years, with MIH lesions for the diagnosis of celiac disease (CD).

This study was conducted depending on the data of 54 children, aged 6-18 years, who were born between Jan 2004 and June 2019. They were among the patients of Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Polyclinic and Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, Pediatric Health and Diseases Clinic; between January 2009 and December 2019 who requested a tissue transglutaminase (tTG) IgA serological test for a suspicion of CD. A study group was formed with 24 children who were diagnosed with MIH and/or CD based on intraoral examination and serological tests, and a control group was formed with 30 children without MIH and/or CD based on intraoral examination and serological tests. The clinical examinations of the children who came to the oral-dental examination were performed under the reflector light, with the help of a mirror and probe, when the teeth were wet and clean. Name, surname, gender, date of birth and examination dates were recorded. Oral and gastrointestinal symptoms associated with CD, serological test values, intraoral examination findings (dmft/DMFT index), and MIH lesions were recorded according to Aine's classification in children with developmental enamel defects. While evaluating the findings obtained in the study, IBM SPSS Statistics 22 program was used for statistical analysis. The suitability of the parameters to the normal distribution was evaluated by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilks tests and it was determined that the parameters did not show normal distribution. Mann-Whitney U test was used for comparisons between

two groups of quantitative parameters that did not show normal distribution. Fisher's Exact Chi-Square test and Continuity (Yates) Correction were used to compare qualitative data. Significance was evaluated at the $p < 0.05$ level.

As a result of our study, no significant differences were found between study and control groups in terms of oral and gastrointestinal symptoms. Although DMFT/dmft values were found to be higher in the celiac patient groups, there was no statistically significant difference between the two groups. Although the probability of occurrence of MIH lesions and tTG IgA values were found to be significantly higher in celiac patients, no significant correlation was found with tTG IgA serological test values in terms of the number of teeth with MIH lesions and the degree of defect.

It is crucial to know that the probability of the formation of MIH lesions is high in children with celiac disease and to diagnose the lesions early. Conducting new studies that meet CD together with BACH lesions on a common ground is also significant in ensuring the oral and dental health of these children.

Keywords: Molar and incisor hypomineralization (MIH), celiac disease, tissue transglutaminase (tTG) IgA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişimsel mine defektleri; minenin gelişimi sırasında bir yıkım oluşması veya gelişiminin duraksamasıyla ortaya çıkan, normalden daha düşük kalitede mine ile kendini gösteren kalıtsal veya edinsel olabilen defektlerdir [1]. Minenin niceliksel ve niteliksel özelliklerinin etkilendiği bu defektler, dişin gelişimi esnasında ameloblastların aktivitesinin baskılanması sonucu ortaya çıkmaktadır [2, 3]. Amelogenesis yüksek düzeyde düzenlenmiş bir süreçtir ve enfeksiyon, oksijen saturasyonundaki değişiklikler ve diğer birçok faktör gibi patolojik/tıbbi durumlardan olumsuz etkilenebilir [4]. Mine defektleri etiyojisi için; çevresel, genetik veya sistemik faktörler belirtilmesiyle beraber, bu faktörlerin birkaçının birlikte görülebilmesi ile multifaktöriyel bir durum olabileceği de düşünülmektedir. Bu durum da, gelişimsel mine defektinin sebebinin tanımlanmasını zorlaştırmaktadır [5, 6]. Doğum sırasında ya da sonrasında hipoksi, doğum şekli/süresi, doğumdan sonra malnutrisyon gözlenmesi ve kistik fibrozis, çölyak hastalığı, tüberoz skleroz gibi bir takım sistemik hastalıkların, gelişimsel mine defektlerinin oluşmasıyla bir ilişkisi olduğu düşünülmüş ama mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır [7-9].

Daimi birinci büyük azı dişlerinden en az birinin ya da daha fazlasının, bazen kesici dişlerin de eşlik ettiği sistemik kökenli hipomineralizasyona “Büyük azı ve kesici diş hipomineralizasyonu” denmektedir [10]. BAKH ile alakalı farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda prevalansının %0.5 ve %40.2 arasında geniş bir varyasyona sahip olup farklılıklar gösterdiği görülmüştür [11, 12]. BAKH’a özgü bir etiyojisi bulabilmek adına fazlaca araştırma yapılmasına karşın BAKH’ın etiyojisi kesin olarak saptanamamıştır. Prenatal, perinatal ve postnatal evrelerde çevresel, medikal ve sistemik faktörlere maruziyetin mine formunda lokal bir işlev bozukluğu yaparak BAKH’a sebebiyet verebileceği varsayılmaktadır [13-15]. BAKH etiyojisinde beslenme bozukluğunun da yeri değerlendirilmektedir [16].

Çölyak hastalığı kronik bir hastalık olup ince bağırsak epitelinde glutene karşı immünolojik yanıt gerçekleşmesi sonucu oluşur [9, 17, 18]. ÇH sık rastlanan genetik bir hastalıktır ve genel popülasyonda prevalansı %1’dir [19, 20]. Patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra gliadin ve onunla ilgili proteinlere cevap olarak gelişen immün yanıt yer alır [21, 22]. Semptomları genellikle gastrointestinal

sistem belirtileri şeklinde kendini gösterirken birçok ekstraintestinal semptom da gözlenebilmektedir [23-25]. Klasik gastrointestinal bulgular karın şişliği, kilo kaybı ve kronik ishaldir. Bunların yanı sıra bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık gibi semptomlara da sebep olabilir. Oral kavitede saptanan önemli problemler rekürrent aftöz stomatit ve mine defektleridir [26]. Çalışmalarda çölyak hastalarında mine defekti görülme oranları %50-96 arası değişen geniş bir aralıkta saptanmıştır [9, 24, 27, 28]. Genellikle çukur ve oluk şeklinde, bazen tam mine kaybıyla karakterize olan diş mine defektlerinden, ÇH'li çocuklarda ilk kez Aine ve ark. bahsetmiştir [27]. Mine defektlerinin sebebi tam açıklanamazken, kalıcı dişlerin oluşma döneminde malabsorbsiyon kaynaklı hipokalsemi ve glütene bağlı otoimmünite düşünülmektedir [26]. ÇH'de tanı klinik bulgularla beraber serolojik testlerin pozitif olması ve intestinal biyopsinin görülmesiyle konulur [29]. Tanı koymak adına ilk adım serolojik testken, altın standart hala ince bağırsak biyopsisidir [30, 31]. ÇH semptomu olanlara, ÇH ile beraber görülen hastalıkların varlığında ve birinci derece yakınlarında ÇH olan kişilerde ilk basamak ÇH taraması olarak serolojik testler yapılmaktadır [26]. Bu testler anti doku transglutaminaz IgA (tTG), anti gliadin IgA ve IgG (AGA), anti endomysium IgA (EMA) ve deamide gliadin peptit (DGP) antikorlarıdır [32]. Anti-doku transglutaminaz (tTG) ucuz, kolay, hızlı olması ve yüksek güvenilirliği sebebiyle ÇH taraması için tercih edilen başlıca serolojik testtir [33, 34].

Çölyak hastalarında sıklıkla görülen mine defektlerinin BAKH lezyonları ile ilişkisini araştırmak için, ÇH tanısında kullanılan tTG IgA serolojik testini geçmiş yıllarda yaptırmış olan çocuklarda BAKH lezyonlarını değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda, ÇH şüphesiyle tTG IgA serolojik kan testini yaptırmış olup, bu değere göre hastada BAKH lezyonu gözlenme riskini öngörerek lezyonların erken tespit edilmesine imkan sağlayabileceğimizi düşünmekteyiz. BAKH lezyonlarının erken teşhisi ve gerekli önlemlerin alınması bu çocuklarda, ağız-diş sağlığının korunmasında büyük önem taşımaktadır. Teşhis için geç kalınmış BAKH lezyonları hem çocuklarda kötü bir ağız-diş sağlığı hem de artan bir klinik iş yükü ve mali sorunlar ortaya çıkarmaktadır [35]. Bu sebeple ileride klinik prognozu iyi olmama ihtimali yüksek olan BAKH lezyonlu daimi dişlere erken teşhis ve müdahale şansı doğuracak bir parametrenin bulunması önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Mine

Diş minesini, insan vücudunun en sert dokusudur. Diş kronunun aşınmaya dayanıklı dış tabakası olarak hizmet eder ve diş, altında bulunan dokulara zarar verebilecek fiziksel, termal ve kimyasal kuvvetlerden koruyan yalıtkan bir bariyer oluşturur [4].

2.1.1 Minenin yapısı

Diş minesini, epitel kaynaklı mineralize olabilen tek dokudur [4]. Mine, ağırlığının %95'ini (hacim olarak %86) oluşturan son derece organize, sıkıca paketlenmiş minerallerden oluşur. Bu mineraller başta karbonat apatitten oluşurken olgunlaşmayla beraber ağırlıklı olarak hidroksiapatit kristallerinden oluşmakta ve stronsiyum, magnezyum, flor ve kurşun gibi farklı elementlerden de eser miktarda bulundurmaktadır [36]. Ağırlık olarak olgun mine ~%1-2 (hacimce %2) organik materyal ve ~%2-4 (hacimce %12) su barındırır. Minenin organik bileşeni temel olarak ameloblastlar tarafından üretilen protein ve lipidlerden oluşmaktadır. Bununla birlikte; kan, serum, tükürük ve oral mikrofloradan da farklı eksojen özellikli komponentler, mine organik matriksine dahil olmaktadır. [4, 6, 36].

2.1.2 Minenin oluşumu ve evreleri

Mine, hücre dışı matriks proteinlerinden (EMP'ler) oluşan organik bir matris içinde, karışık bir hücre popülasyonu tarafından oluşturulur [4]. Bunlar arasında, birincil olarak mine oluşumundan ve mineralizasyonundan sorumlu olan ve oluşturulan mine yüzeyi ile doğrudan temasta olan tek bir tabaka halinde ameloblastlar bulunur ve bu hücreler gelişmekte olan mineyi kaplarlar [4, 37].

Mine oluşum süreci amelogenez olarak adlandırılır. Çok sayıda aktiviteyi içeren bu süreçte, mine matriks proteinleri, ameloblastlar tarafından mine boşluğuna salgılanır ve daha sonra degrade olur ve yine ameloblastlar tarafından proteolitik olarak uzaklaştırılır [4]. Bu süreç dört tanımlanmış aşamaya ayrılabilir: salgı öncesi, salgı, geçiş ve olgunlaşma [37]. Amelogenin bu aşamalarından herhangi biri sırasındaki başarısızlık, mine sağlığını etkileyen patolojilere neden olabilir [4].

2.1.2.1 Salgı öncesi aşama

Bu aşamada, kökeni iç mine epiteli olan öncü ameloblastlar uzayarak kutuplaşmakta ve artışta olan protein sentezi için gerekli kapasitenin oluşmasını sağlamaktadır [38].

2.1.2.2 Salgı aşaması

Bu aşamada öncü ameloblastlar, uzayan hücre içinde genişleyerek ve şekillenen mineye komşu apikal uçlarında, mine matriks oluşumunda rol alan konik yapılar olan Tomes uzantılarını oluşturarak ameloblastlara dönüşmektedir [38]. Ameloblastlar, dentinin yüzeyinden uzaklaştıkça mine matriks proteinlerinin salgısı artmaktadır ve oluşma aşamasında olan mine tabakası kalınlaşmaktadır. Zamanla oluşan paralel kristal şeritler, interprizmatik ve prizmatik mine olmak üzere prizma şekline dönüşmektedirler ve böylece düzenli 3 boyutlu bir yapı oluşturmaktadırlar [37, 39]. Bu süre içinde, proteinlerin parçalanma ürünlerinin ortadan kaldırılması ya ameloblastlar tarafından yapılmaktadır ya da bu ürünler prizmatik ve interprizmatik minenin arasında birikmektedir [37].

Salgı aşaması sırasında ameloblastlar, mine matriksi içine 3 tanesinin yapısal protein ve 1 tanesinin proteinaz olduğu düşünülen dört farklı mine matriks proteinlerini sentezler ve salgılar. Ameloblastin (AMBN), amelogenin (AMELX), ve enamelin (ENAM) yapısal proteinler olup matriks metaloproteinaz 20 (enamelinin, MMP 20) ise proteinazdır. Bu aşamada mine matriksi içinde amelogenin organik maddenin yaklaşık olarak %80-90'lık kısmını, ameloblastin ve enamelin ise sırasıyla yaklaşık %5 ve %3-5'lik kısmını oluşturmaktadır [4, 40].

Salgı aşamasında mine, protein açısından zengin, %20'si mineralden, kalan kısmı da su ve mine matriks proteinlerinden meydana gelmektedir [38, 41]. Bu noktada mine, ağırlıkça benzer miktarlarda EMP, mineral ve sudan oluşan çok yumuşak jel benzeri bir dokudur [4].

Mine oluşumu ilk önce azı dişlerinin tüberkül tepesi ve kesici dişlerin insizal kenarından başlar ve dişin servikaline doğru devam eder [41, 42]. Buna bağlı olarak, daha olgun veya daha eski mine, tüberkül tepesi veya kesici kenarda görülürken, yeni oluşmuş olan mine ise dişin servikal bölgelerindedir [43].

Salgı aşamasının sonunda, mine tabakası neredeyse tam kalınlığını ve hacmini elde etmektedir [44].

2.1.2.3 Geçiş ve olgunlaşma aşaması

Salgı ve olgunlaşma aşamaları arasında kısa bir geçiş vardır ve bu evrede ameloblastlar olgunlaşma evresindeki ameloblastlara dönüşür [4, 41].

Mine olgunlaşması sırasında ameloblastların başlıca işlevleri, iyon taşınması, asit-baz dengesi, EMP kalıntılarının uzaklaştırılması olmak üzere birçok aktiviteyi kapsar [4]. Bu aşamada ameloblastlar esas olarak, kallikrein ile ilgili olan peptidaz-4 (KLK4)'ü salgılamaktadırlar. Bu yolla da mine tabakasında önceden salgılanmış olan ve kısmen hidrolize olan mine matriks proteinlerinin ortadan kaldırılmasını ve interprizmatik ile prizmatik kristallerin hacimlerinin genişleyip mine tabakası içinde baskın hale gelmesini sağlamaktadırlar [45].

Kristal büyümesi hem salgılama hem de olgunlaşma aşamalarında gerçekleşse de kristallerin genişlik ve kalınlık açısından esas olarak büyümesi, minenin karakteristik dayanıklılığını ve sertliğini kazanması olgunlaşma aşamasındadır. Bu aşamada mineralizasyonun %95'lik kısmı tamamlanmaktadır. Doğumdan sonra sekonder mineralizasyon tüberkül tepelerinden başlamakta ve yaklaşık olarak 1 yıl kadar devam etmektedir [4, 41].

2.2 Gelişimsel Mine Defektleri

Gelişimsel mine defektleri; minenin gelişimi sırasında bir yıkım oluşması veya gelişiminin duraksamasıyla ortaya çıkan, normalden daha düşük kalitede mine ile kendini gösteren kalıtsal veya edinsel olabilen defektlerdir [1]. Minenin niceliksel ve niteliksel özelliklerinin etkilendiği bu defektler, dişin gelişimi esnasında ameloblastların aktivitesinin baskılanması sonucu ortaya çıkmaktadır [2, 3].

Amelogenez yüksek düzeyde düzenlenmiş bir süreçtir ve ateş, enfeksiyon, travma, oksijen satürasyonundaki değişiklikler, antibiyotikler ve diğer birçok faktör gibi patolojik/tıbbi durumlardan olumsuz etkilenebilir [4]. Ameloblast hücrelerinde hasara neden olan bu ve benzeri etkenlerin tipi, süresi, şiddeti ve etkenin meydana geldiği zamandaki ameloblastik aktivitenin seviyesi, mine defektlerinin şiddetini ve şeklini etkilemektedir [2, 46].

Ameloblastlar farklı faktörlere benzer şekilde tepki verebilir ve hasarın kesin doğası çoğu zaman bilinmez [47]. Ayrıca etkenin oluştuğu zamana bağlı olarak aynı etiyojik faktör, farklı görünümdeki mine defektlerine sebep olabilir. Bunun bir örneği olarak, maksillar süt kesici dişler doğumdan hemen sonraki ilk bir yıl içinde intrüze olursa, bu dişlerin hemen altında bulunan sürekli kesici dişin kronu, kron-kök dilaserasyonu, eksik mine gibi yapısal değişikliklere uğrayabilir. Maksillar süt kesici dişlere bir yaşından sonra alınan travmalar ise sıklıkla bu dişin altındaki sürekli dişte labial hipomineralize alanlar olarak bulgu vermektedir [6]. Araştırmalara göre gelişmiş ülkelerdeki sağlıklı çocukların %10-49'unun süt dişlerinde, %9-63'ünün daimi dişlerinde gelişimsel mine defektleri vardır [48]. Tüm dişler, hatta dişlerin tüm yüzeyleri, aynı anda oluşabilir bile, mine kusurlarından eşit şekilde etkilenmeyebilirler. Etkilenen mine alanları artmış protein içeriğine ve azalmış mineral içeriğine sahiptir [4].

Bir ya da birbirine komşu olan birkaç dişte mine defekti gözleendiğinde, genellikle sistemik ya da genetik etiyojik bir faktör yerine, lokal bir faktör düşünülmektedir [49]. Kısa süreli çevresel stres etkenleri sıklıkla sadece küçük bir renk değişikliği ve değişen opaklık gösterebilen lokal kusurlara neden olabilir [4, 47].

Lokalize mine defektlerinde, en sık görülen etiyojik sebepler arasında: travma, sürekli dişin üstündeki süt dişinin çürüğünün pulpayı da etkilediği durumlarda tedavi edilmemesi veya başarısız bir tedavi sonrası pulpal nekrozdan kaynaklanan kronik periradiküler enfeksiyon, radyoterapi ve ilgili bölgeye uygulanmış herhangi bir cerrahi işlem sayılabilir [6]. Süt dişteki intrüzyon ve lateral lüksasyon gibi travmalarda, çoğunlukla altında bulunan sürekli dişte mine defektleri gözlenir [50, 51]. Yarık damak onarımı gibi cerrahi müdahalelerin, süt ve/veya süpernumere dişlerin çekilmesinin de mine defektlerine neden olabileceği bildirilmiştir [52, 53].

Lokal olarak görülen mine defektlerinin etiyojisi Tablo 2.1 ile özetlenmiştir [54].

Tablo 2.1: Lokal mine defektlerinin etiyojisi

Lokal Mine Defektlerinin Etiyojisi	
Süt dişlerinde akut travma	Damak yarığı
Süt dişlerine periodontal ligament enjeksiyonu	Konjenital epulis
Süt dişlerinde periapikal enfeksiyon	Çene kırığı
Süt dişlerinin çekimi	Radyasyon

Kronik stresörler (ör. yüksek florür maruziyeti, genetik bozukluklar, perinatal ve doğum sonrası sorunlar, yetersiz beslenme, bulaşıcı hastalıklar, sistemik faktörler), nadiren dişin ve minenin kaybına yol açabilecek kadar genelleştirilmiş kusurlara neden olabilir. [4, 47, 55].

Generalize mine defektleri, tüm dişlerde ya da bir diş grubunda görülebilir ve çocukluk dönemindeki çevresel, genetik veya sistemik faktörlerden köken alabilmektedir. İlgili sürekli dişin, etkenin oluştuğu dönemde amelogenezin hangi safhasında olduğu, meydana gelen defektin çeşidi ve yeri için oldukça önemlidir. Diş morfogenezi esnasında olan duraksamalar, defektin türünü, lokalizasyonunu ve etkilenen diş sayısını belirlemektedir. Simetrik dişlerdeki mine defektleri, genelde benzer alanlarda oluşmaktadır ama bu simetrik dişlerin mineralizasyon dereceleri de her zaman aynı olmayabileceği için defekt şiddeti aynı olmayabilir [55]. Daha sık hastalanan ve ciddi hastalıkları olan çocuklarda mine defektlerinin görülme olasılığı sağlıklı olanlara göre daha yüksektir [47].

Mine defektlerinin etiyojisi prenatal, perinatal ve postnatal olarak Tablo 2.2'deki gibi gruplandırılabilir. [54].

Tablo 2.2: Genel Olarak Görülen Mine Defektlerinin Etiyolojisi

Genel Olarak Görülen Mine Defektlerinin Etiyolojisi			
Prenatal	Perinatal	Postnatal	
Anemi	Hepatit	Pnömoni	Kabakulak
Malnutrisyon	Sezeryan kesisi	Sitotoksik ilaçlar	Hiperparatiroidizm
Konjenital alerjiler	Uzun doğum	Suçiçeği	Hiperpitütarizm
Sitomegalovirus	Erken doğum	Kolera	Hipertiroidizm
Diyabet	Tetanoz	Tifo	Hipogonadizm
Böbrek hastalığı	Neonatal asfiksi	Difteri	Stres
Hipoksi	Tetrasiklinler	Ensefalopati	Kızıl
Stres	Hemolitik hastalık	Fluorid entoksikasyonu	Tüberküloz
Kızamık	Eritroblastosis fetalis	Nefrotik sendrom	Böbrek bozuklukları
Kardiyak hastalıklar	Düşük doğum ağırlığı	Nörolojik hastalıklar	Tetrasiklin
Fluorid entoksikasyonu	Solunum stres sendromu	Adrenal hiperfonksiyon	Oral hücreli anemi
Hamilelik toksemisi	Safra kesesi kanalı defektleri	Orta kulak iltihabı	Konjenital kardiyak hastalık
İdrar yolu enfeksiyonu	Neonatal hipokalsemi	Gastrointestinal bozukluklar	Vitamin A eksikliği
Vitamin A eksikliği	Travmatik doğum yaralanmaları	Kurşun zehirlenmesi	Vitamin C eksikliği
Vitamin D eksikliği	İkiz	Hipotiroidizm	Vitamin D eksikliği

Minenin optik özellikleri, yapısından ve bileşiminden kaynaklandığı için mine yapısını etkileyen gelişimsel kusurlar tipik olarak opaklığındaki ve/veya rengindeki değişiklikler olarak görselleşir [4]. Gelişimsel bozulmaların mine üzerindeki etkisi kritiktir çünkü kemiğin aksine mine dokusu bir kez mineralize olduğunda hücrelidir ve hasardan sonra kendini yenileyemez [4, 47].

Çocuklarda gelişimsel mine defektlerinin görülme sıklığı, ilgili durumdan etkilenmiş en az bir dişi bulunan bir bireyi dahil ederken; prevelans, tek bir kişideki etkilenmiş dişlerin yüzdesini göstermektedir. Gelişimsel mine defektlerinin görülme sıklığı, popülasyondaki gelişimsel mine defektlerinin dağılımının derecesini daha iyi yansıtmaktayken, prevelansları ise etkilenmiş dişlerin oranını göstermektedir. Sonuç olarak ilgili durumun ciddiyetinin anlaşılmasında prevelansın daha önemli bir rolü vardır [56]. Sürekli dentisyondaki gelişimsel mine defektlerinin görülme sıklığı %9,8-%93 arasında iken; prevelansı %2,2-%21,6 arasında değişmektedir [57-59].

2.2.1 Gelişimsel mine defekti etiyolojisi

Mine defektleri etiyolojisi için; çevresel, genetik veya sistemik faktörler belirtilmesiyle beraber, bu faktörlerin birkaçının birlikte görülebilmesi ile multifaktöriyel bir durum olabileceği de düşünülmektedir. Bu durum da, gelişimsel mine defektinin sebebinin tanımlanmasını zorlaştırmaktadır [5, 6].

2.2.1.1 Çevresel faktörler

Tek veya birkaç dişte gözlenen defektlerde, lokal etiyolojik faktörler akla gelmelidir [5].

Minenin gelişimi sırasında farklı çevresel faktörlerin etkileri, etki süreleri ve kişinin immün sistemine bağlı olarak gelişimsel mine defektlerinin oluşumu ve derecesi değişebilmektedir [60]. Bu etkenlerin, doğrudan ameloblastları etkileyip mine gelişiminde aksaklıklar oluşturmak yerine; dolaylı yoldan çeşitli sistemik hastalıklara sebep olup, gelişimsel mine defekti oluşturduğu düşünülmektedir. Bisfenol A, civa ve kurşun gibi çevresel ajanlar, tetrasiklin ve antikanser ajanlar gibi bazı ilaçların sistemik olarak kullanılması, fetal gelişim esnasında ve sonrasında mine oluşumu açısından olumsuz bir etki göstererek gelişimsel mine defektlerinden sorumlu olabilmektedir [61, 62]. Mine gelişimi esnasında bu tür maddelere maruziyet, minenin gelişim

aşamasına, altta yatan sistemik duruma, maruziyet zamanlaması ve süresine bağlı olarak, defektli minenin oluşmasına sebebiyet verebilir [60].

Diş gelişimi esnasında flora uzun süreli maruz kalma nedeniyle, mineral ve gelişmiş mine proteinlerini daha az bulunduran, beyaz şeritlerle bulgu veren, gelişimsel mine defekti türlerinden biri olan dental florozis meydana gelmektedir ve de özellikle minenin olgunlaşma dönemini etkilemektedir [63, 64]. Dental florozis karakteristیک lezyonları, görünüşte kalsifiye ve mattır [65]. Hafif flüorozlu mine, dar, dağınık, sınırlı sınırlı ve iki taraflı beyaz çizgiler ve yüzey altı gözenekliliğinde bir artış ile karakterizedir. Daha şiddetli formlar sarı/kahverengi bir renk kazanabilir ve mine preeruptif veya postuptif bozulma gösterebilir, bu da diş çürüklerine karşı duyarlılığının artmasına yol açar. Dental florozis hem daimi hem de süt dişlerde görülebilir [66]. Flor ile ilişkili olan gelişimsel mine defektinin tanısı konulurken; etkilenmiş olan dişlerin gelişim süreleri boyunca maruz kaldıkları flor miktarı ve sürenin yanısıra, kişinin tıbbi ve gelişimsel anamnezleri de ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Benzer etkiye sebep olan diğer elementlerden biri sayılabilen stronsiyumun, dişlenmede florozise benzer klinik görünümlere yol açabilir [65].

D vitamininin fazla alınması, minede diffüz beyaz/krem renklenmelere neden olabilir [67].

Birçok ürünün kullanımı sonrasında oluşan ve çevre kirliliğine sebebiyet veren dioksin, diş gelişimini de etkileyip mine mineralizasyonunun tamamlanmasındaki ön koşul olan mine matriks proteinlerinin bozulmasını ve/veya uzaklaştırılmasını durdurmaktadır [68, 69]. Uzun süreli emzirme, dioksinin anne sütü ve hazır sütlerde bulunması sebebiyle gelişimsel mine defekti riskini arttırmaktadır [70]. Yüksek dozlarda dioksine maruziyet, daimi dişlenmede gelişimsel mine defekti görülme oranını arttırmaktadır [71, 72].

Kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi gibi antineoplastik uygulamaların, birçok hücreyi etkilediği şekilde ameloblastların foksiyonunu da etkileyip mine defektlerine sebep olabileceği bildirilmiştir [73].

2.2.1.2 Genetik hastalıklar

Genetik faktörlerin sebep olduğu defektlerin dentisyondaki dağılımı sıklıkla generalizedir ve çoğunlukla hem süt hem daimi dentisyonu etkilemektedir [5]. Örneğin

amelogenezis imperfekta, farklı düzeylerde hipoplazi, hipomatürasyon ve/veya hipomineralizasyon ile sonuçlanan, mine gelişimini etkileyen, heterojen özellikli genetik bir bozukluktur [74, 75]. Amelogenezis imperfektadaki gibi sadece dentisyonu etkileyebilen genetik etkenlerin yanında, farklı genetik hastalıkların bulguları olarak da mine defektleri görülebilmektedir. [6].

2.2.1.3 Sistemik koşullar

Gelişme dönemindeki, tüm dişlerin etkilendiği kronolojik defektlerde sistemik faktörler akla gelmelidir. [5].

Doğum sırasında ya da sonrasında hipoksi, doğum şekli/süresi, doğumdan sonra malnutrisyon gözlenmesi ve kistik fibrozis, çölyak hastalığı, tüberoz skleroz gibi bir takım sistemik hastalıkların, gelişimsel mine defektlerinin oluşmasıyla bir ilişkisi olduğu düşünülmüş ama mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır[7-9].

Erken çocukluk döneminde geçirilen hastalıklar ve bulaşıcı hastalıklarla, gelişimsel mine defekti arasında ilişkili bulunmaktadır. Erken çocukluk döneminde astım, kabakulak, yüksek ateş, zatürre, kızıl, kızamık, idrar yolu enfeksiyonu, suçüçeği gibi hastalıkların geçirilmesinin gelişimsel mine defektleri ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak boğmaca, difteri, tüberküloz, konvülsiyonlar, vitamin değişimleri ve hormonal değişimler, orta kulak iltihabı, siyanotik konjenital kalp hastalığı, nörolojik bozukluklar, böbrek hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar gibi farklı durumların da gelişimsel mine defektlerinin etkeni olabileceği belirtilmiştir [6].

Sürekli dentisyondaki gelişimsel mine defektlerinin etiolojisinde hipokalsemi, vitamin D eksikliği, hiperparatiroidizm, hipofosfatemide gibi sistemik durumlar da sayılabilir. D vitaminiyle ilgili raşitizm, hamilelikte annedeki D vitamini eksikliği veya erken çocukluk dönemindeki D vitamini seviyesinin düşük olması da yine etiolojik faktörler arasına dahil edilmektedir [76].

2.3. Gelişimsel mine defekti tipleri

Mine oluşumunda farklı evrelerdeki bozukluklar, oldukça farklı yapısal değişiklik ve klinik görünüme yol açarak çeşitli mine defektlerinin oluşumuna sebep olurlar ve temelde iki başlıkta toplanmaktadırlar. Bunlardan birincisi mine hipoplazisi diye adlandırılan, salgılama fazında mine matriksinin hatalı oluşumu sebebiyle mine

kalınlığının azaldığı niceliksel bir bozulmadır. İkincisi ise mine hipomineralizasyonu diye adlandırılan, olgunlaşma aşamasında tamamen normal olarak gelişmiş organik mine matriksinin niteliksel bozulmasıdır [2, 3, 6].

2.3.1 Mine hipoplazisi

Mine oluşumunun salgılama evresinde, ameloblastların hasara uğrayarak organik matriks salgılayamamaları sonucu oluşan, azalmış mine kalınlığı ile karakterize olan niceliksel bir defektir. Hipoplastik mine, sert veya yumuşak, şeffaf veya opak, tekli veya çoklu olabilmektedir [2, 77]. Mine kalınlığı etkilendiğinden dolayı, minede yatay ya da dikey oluklarla birlikte derin ve sığ fossalar ve kısmen ya da tamamen kayıp gözlenebilir [3]. Bunlara ilaveten bu lezyonlar dişte beyaz nokta, sarı-kahverengi renklenmeler halinde klinik görüntü verebilmektedir. Defektler dişte floresans, opasite ve translusens gibi estetik özellikleri etkilemektedir [78]. Süt ve/veya daimi dentisyondaki kesici dişlerin vestibül yüzeylerinde ve molar dişlerin tüberkül tepelerinde meydana gözlenebilir. Kompleks hipoplazilerde, diş dizisinin sert dokularından sadece bir tanesini etkilenebilir (örneğin amelogenesis imperfekta) veya diş organının tamamı hipoplazik olabilmektedir (örneğin Hutchinson hipoplazisi) [79]. Mine hipoplazisinin daimi dişlerde görülme sıklığı yaklaşık %7'dir [80]. Hipoplaziler görünüşlerine göre basit veya kompleks olarak gruplandırılabilir [77].

2.3.2. Mine hipomineralizasyonu

Minenin maturasyonun ya da kalsifikasyonunda aşamalarından birinde oluşan bir bozukluktan kaynaklanan niteliksel defektlerdir [81]. Minenin kalınlığında hiçbir değişim olmazken, translüsensisi ile ilgili bir bozulma meydana gelmektedir [82, 83]. Yüzeydeki minenin altında kalan poröz tabakanın genişliği, hipomineralize minenin şeffaflığında farklılıklara sebep olur. Defektlerdeki renk farklılıkları beyaz, krem, sarı ile kahverengiye kadar değişkenlik gösterebilir [82]. Hipomineralizasyonun, mine matriksinin tam kalınlığa eriştikten sonra oluştuğu varsayılmaktadır [84]. Mineralizasyon safhasında mine matriksinde pH'ın uzun süre düşmesi, hipoksinin neden olduğu asidoz ve süt diş köklerinde oluşup komşu daimi dişleri etkileyen dental apseler de hipomineralizasyona sebep olabilir [85]. Bazı gastrointestinal sistem hastalıkları ve malabsorpsiyon gibi durumlarda oluşan kalsiyum-fosfat eksikliği ya da kalsiyum metabolizmasının bozulmasının da hipomineralizasyonda etkili rol oynadığı

öngörülmektedir [86]. Bu defektler, yaygın ve sınırlı opasiteler olarak iki başlıkta incelenmektedir [2].

2.3.3 Yaygın (diffüz) opasiteler

Yaygın opasiteler, mine şeffaflığında değişiklikler görülürken mine kalınlığının normal olduğu defektlerdir. Hipomineralize mineyle sağlıklı mine arasında belirgin bir sınır bulunmamaktadır. Yüzeyi pürüzsüz olup, boyutu küçükten büyüğe değişkenlik gösterebilir. Hipomineralizasyon şiddetinin değerlendirilmesi yapılırken hipomineralize minenin genişliği ve derinliği incelenmektedir [2].

2.3.4. Sınırlı opasiteler

Hipomineralize mine ile sağlıklı mine arasında belirgin bir sınırın olduğu, yüzeyi pürüzsüz opasitelerdir. Sağlıklı mine ile poröz mine arasında net bir sınırın varlığı, gelişimin sadece belirli bir evresindeki hücrelerin etkilenirken, bu hücrelere komşu olan diğer hücrelerin fonksiyonlarına normal şekilde devam ettiğini göstermektedir [79]. Defektli mine beyaz, krem, sarı ve kahverengi renklerinde olabilmektedir [2]. Sınırlı opasitelerin histolojik ve klinik görüntüleri değerlendirildiğinde, defektlerin renkleri ve porözite dereceleri arasında bir ilişki olduğu, kahverengi defektlerin porözitesinin en fazla olduğu, açık renkteki lezyonların daha az poröz, yüzeyinin daha parlak ve sert yapıda olduğu belirtilmiştir. Defektlerin diş yüzeyindeki boyutu ve konumu ve opasitelerin görüldüğü dişler değişiklik gösterebilmektedir [2, 79, 87]. Sınırlı opasitelerin, diş gelişiminin olgunlaşma evresinde meydana gelen, sistemik enfeksiyonlar veya lokal bir etken olan travma sonucu meydana geldiği savunulmaktadır [88].

2.4 Büyük Azı ve Kesici Diş Hipomineralizasyonu (BAKH)

BAKH'ın değerlendirildiği araştırmaların ilkleri, İsveç'te 1970'li yılların sonlarında gerçekleşmiştir ve minenin gelişim aşamalarında meydana gelen bazı aksaklıkların bu klinik durumun oluşmasında etkili olabileceği belirtilmiştir [10, 79, 89]. Ayırt edici klinik görünümünden dolayı mine defektli dişleri tanımlamak amacıyla 'nonflorid hipomineralizasyonu', 'peynir molarlar', 'deminealize daimi birinci büyük azılar' gibi adlandırmalar yapılmışsa da, bu dişlerle alakalı ilk

tanımlama, 'idiopatik mine hipomineralizasyonu' olarak Koch ve ark. tarafından 1987 yılında yapılmıştır [35, 90, 91].

2000 yılında gerçekleştirilen Avrupa Pediatrik Diş Hekimleri Birliği'nin (EAPD) kongresinde daimi birinci büyük azı dişlerinde görülen gelişimsel mine defektleriyle alakalı çeşitli çalışmalar rapor edilmiştir. Yapılan sunumlarda aynı klinik durumun ifade edildiğine karar verilip, bu defektler tanımlarken herhangi bir etiyolojik faktör belirtilmeyerek tek bir tanım kullanılması hakkında fikir birliğine varılmıştır. 2001 yılında Weerheijm ve ark. daimi birinci büyük azı dişlerinden en az birinin ya da daha fazlasının, bazen kesici dişlerin de eşlik ettiği sistemik kökenli hipomineralizasyonu ifade etmek için 'Büyük azı ve kesici diş hipomineralizasyonu' tabirini kullanmıştır [10]. 2003 yılında Atina'da yapılan toplantıda ise, bu tip defektleri adlandırmak için daha açıklayıcı bir tanım bulunana kadar "Büyük Azı ve Kesici Diş Hipomineralizasyonu" teriminin kullanılması uygun görülmüştür [89]. Bu tanımlamada, büyük azı dişlerinin kesinlikle etkilendiği, kesici dişlerin bazen dâhil olduğu vurgulamak istenmiştir. Nadiren daimi kaninlerin insizallerinde, daimi ikinci büyük azılar ve ikinci süt azılarda da mine defektlerinin görülebildiği saptanmıştır [10, 89].

2.4.1 BAKH'nin epidemiyolojisi

BAKH ile alakalı farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda prevalansının geniş bir varyasyona sahip olup farklılıklar gösterdiği görülmüştür [11]. 2018 yılında yapılan bir metaanalizde, BAKH prevalansının %0.5 ve %40.2 arasında değişkenlik gösterdiği raporlanmıştır. Aynı çalışmada dünyada çapındaki prevalans %14,2 olarak rapor edilmiş, kıtalar arasında bir fark bulunamamıştır [12]. BAKH prevalansının çeşitlilik göstermesinin sebepleri olarak çalışmalarda kullanılan metot, indeks, yaş aralığı ve kriter farklılıkları düşünülürken, ülkelerdeki sosyoekonomik koşul ve sağlık strateji farklılıklarının da bu çeşitlilikte etkili olduğu düşünülmektedir [79, 92]. Farklı ülkelerdeki prevalans değerlerine bakıldığında, BAKH görülme sıklığı; 10-17 yaş arasındaki çocukların değerlendirildiği Almanya'daki bir çalışmada %6,3 [93], 9-14 yaş arasındaki 4989 çocuğun değerlendirildiği Hindistan'daki bir çalışmada %7,3 [94], 7-12 yaş arasındaki 1083 çocuğun değerlendirildiği Singapur'daki bir başka çalışmanın sonucunda ise %12,5 olarak rapor edilmiştir [95]. Hindistan'da Parikh ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada daimi birinci büyük azı dişleriyle birlikte kesici

dişlerin etkilenme oranı %72,6 bulunurken, daimi birinci büyük azı dişlerin tamamının etkilendiği ve hiçbir daimi kesici dişin etkilendiği defekt oranı %23, sadece daimi büyük azı dişlerin etkilenme oranı %17,4 bulunmuştur [96]. Ülkemizde Kuşçu ve ark.'nın 2009 yılında yürüttüğü araştırmalarda BAKH prevalansının %9,1 ile 14,9 arasında olduğu rapor edilmiştir [97, 98]. BAKH'ın görülme sıklığında cinsiyetler arası bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır [14, 96]. BAKH prevalansının Durmuş ve ark. tarafından 2013 yılında 7-14 yaş grubundaki 228 çocukta değerlendirildiği çalışmada, prevalans %24 olarak rapor edilmiştir [99]. 2018 yılında Koruyucu ve ark.'nın İstanbul'da yürüttüğü çalışmaya 8-11 yaş grubundaki 1511 çocuk dahil edilmiştir. 8 yaşındakilerin %9,9'unda, 11 yaşındakilerinse %18,2'sinde BAKH'a rastlanmıştır [48].

2.4.4 BAKH görülen dişlerin histolojik özellikleri

Mine, hidroksiapatit kristalleri içeren inorganik fazdan ve esas olarak lipit ve protein içeren organik fazdan oluşmaktadır. Normal koşullarda minede bulunan kalsiyum hidroksiapatit kristalleri, BAKH minesinde kalsiyum fosfat aşamasındadır [121]. Kalsiyum ve fosfat içeriği BAKH minesinde sağlıklı mineye göre daha düşük olup, Ca/P oranı benzer bulunmuştur [86].

BAKH minesindeki esas protein albümindir, ayrıca serum proteinlerinden antitrombin III, alfa-1-antitripsin ve tip 1 kollajen de mevcuttur [112, 122, 123].

BAKH'tan etkilenen dişlerde amelogenin miktarı normal seviyedeysen, protein oranı sağlıklı mineye göre 8-21 kat daha fazladır. Bu durumlar BAKH'lı dişleri amelogenesis imperfekta ve florozisten ayırır. Çünkü amelogenin miktarı florozis ve amelogenesis imperfekta görülen dişlerde normalden fazladır [112].

BAKH'tan etkilenen dişlerde, minedeki mineral yoğunluğu dişin mekanik özelliklerine etki etmektedir. Yapılan çalışmalarda, BAKH'lı daimi büyük azı dişlerinde, etkilenen minenin mineral yoğunluğunun %19-20 oranında azalmış olduğu rapor edilmiştir [84, 124].

BAKH'tan etkilenmiş dişlerde, mine kristalleri ve belirginliği azalmış prizma kılıflarının düzenlenmesinin değişmiş olduğu izlenmektedir. Hipomineralize mine normal mineye kıyasla, daha düşük elastisite modülü ve sertlik gösterdiğinden dolayı mekanik özelliği daha düşüktür [84, 125]. Yapılan çalışmalarda sarı-kahverengi

lezyonları olan BAKH'lı dişlerin Knoop sertlik skorlarının daha düşük olduğu raporlanmıştır [79, 87].

2.4.3 BAKH'nin klinik özellikleri

BAKH defektleri klinik olarak, sağlam mine ve etkilenen mine arasında keskin bir sınırın olduğu, rengin ise beyazdan sarıya ya da kahverengiye kadar değişkenlik gösterebildiği opasiteler olarak izlenmektedir. Tipik olarak defekli mine yüzeyi sürme sonrası maturasyonu takiben hipermineralize, düzgün ve serttir. Yüzey altı mine ise aksine poröz ve yumuşak yapılıdır [35]. Hafif defekli olgularda yüzeydeki tabaka şeffaf görünürken, şiddeti arttıkça görüntü matlaşmaktadır [86]. Bazen defeklerdeki aşırı gözenekli yapı sebebiyle, dişler sürdükten kısa bir süre sonra mine kırılabilir, buna bağlı olarak dentin açığa çıkar ve bu da dişte çürük gelişimine zemin hazırlar [10, 89, 101]. Diş çürükleri ve BAKH arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda, BAKH görülen hastalarda, BAKH görülmeyenlere göre DMFT değerleri daha yüksek bulunmuştur [102, 103]. Hatta bazı şiddetli durumlarda bu kırılmalar o kadar hızlı gerçekleşir ki, mine hiç oluşmamış gibi klinik görüntü verebilir. Kesici dişler çiğneme kuvvetlerinden daha az etkilendiklerinden daimi birinci büyük azı dişlere kıyaslandığında bu dişlerde daha az mine kaybı görülmektedir. Bu nedenle, kesici diş defektlerinin klinik seyri daha iyidir [35].

BAKH'ta daimi birinci molar dişlerdeki lezyonlara, genellikle maksiller kesici dişlerle ve nadiren de mandibular kesici dişlerle birlikte rastlanır [104]. Bu lezyonlara asimetrik olarak rastlanabilir ama bir molar şiddetli şekilde etkilenmişse kontralateral molar dişin etkilenmesi daha olasıdır [104, 105]. Ancak bir büyük azı ya da kesici dişin şiddetli şekilde etkilenmiş olmasına rağmen, kontralateral taraftaki dişin sağlam olabildiği ya da yalnızca küçük defektlere sahip olduğu durumlar da gözlenebilir [10]. BAKH teşhisinde dişler, bütün diş yüzeyleri ıslak ve temiz olacak şekilde muayene edilmelidir [35]. 8 yaş klinik muayene için ideal kabul edilir çünkü bu yaşta daimi birinci molar dişlerin hepsi ve kesici dişlerin çoğu sürmüştür [105].

Çürük riski yüksek olan çocuklarda BAKH maskelenebilir. Çünkü parsiyel ya da total mine yıkımının sebebi anlaşılamayabilir. Bu sebeple BAKH teşhisini, daimi birinci molarların yeni sürdüğü zaman fazla bir posterüptif yıkıma da maruz kalmadan nispeten daha iyi durumdalarken koymak daha sağlıklı ve kolaydır [105, 106].

BAKH teşhisi için en az bir daimi birinci büyük azı dışında mine hipomineralizasyonu bulunmalıdır ama daimi kesici dişlerde bulunması zorunlu değildir. Etkilenmiş olan daimi birinci büyük azı dişlerinin sayısı arttıkça, kesici dişlerin etkilenme olasılığı ve hipomineralizasyonlarının şiddeti artmaktadır [107]. BAKH'ta görülen defektler, renk ve büyüklük farklılıkları gösterebilmektedir [100]. Renkleri beyaz-krem, sarı-kahverengi olabilen, sınırları belirgin opak lezyonlar genellikle insizal veya kronların 1/3 tüberkül bölgelerinde, nadiren de servikal 1/3'te gözlenebilmektedir [100]. Klinik muayene esnasında ayırıcı tanı bakımından dikkat edilmesi gereken defektler; florozis kaynaklı yaygın opasiteler, hipoplazide görülen yuvarlak ve düzgün kenarlar, travmatik yaralanmaları işaret eden sadece daimi kesici dişlerde bulunan opasiteler ve amelogenezis imperfektada gözlenen genel opasitelerdir [10].

Mine şeffaflığındaki değişiklik ile kendini belli eden ve erken çürük göstergesi olan beyaz nokta lezyonları, konum ve şekilleri açısından dikkatli değerlendirilmez ise BAKH ile ayırt edilemeyebilir. Dişlerin aproksimal kontak noktalarında ve oklüzal fissürlerinde bulunan beyaz nokta lezyonları, poröz yapıda olan kama şeklindeki defektlerdir. Hipomineralizasyon defektlerindeki poröz yapı ise, mine dentin hattına doğru prizma yönünü takip eder ve dişlerin farklı yüzeylerinde meydana gelir [108, 109].

Başlangıçta diş yüzeyindeki hipomineralize mine normal kalınlıktadır, ama sağlam mineyle kıyaslandığında poröziteler bulundurması sebebiyle daha düşük kalitedir ve bu sebeple çiğneme kuvvetleri altında kolayca kırılabilir [35, 83]. Yapılan çalışmalarda mikroskopik olarak incelendiğinde kahverengi ve sarı opasitelerin gözenekli olduğu [79] ve beyaz opasitelere kıyasla daha yüksek klinik bozulma riski taşıdığı saptanmıştır [110]. Bu opasitelerde sürme sonrasında gözlenen mine yıkımı, çürüklerin hızla gelişmesine zemin hazırlayarak çürük prevelansının düşük olduğu toplumlarda çürük için bir risk faktörü olarak sayılabilmektedir [111]. Ek olarak bu defektlere sahip dişler çürüğün yanı sıra erozyona da yatkındır [35]. Gözenekli yapıya sahip hipomineralize mine, çeşitli iritanların ve bakterilerin defektli mine yüzeyinden dentin tübülüne kolay geçişi için zemin oluşturmaktadır [112]. BAKH'tan etkilenen dişlerdeki klinik problemlerden biri de hipersensitivitedir [113]. Çocuklarda sıklıkla şekerli, soğuk-sıcak yiyecek ve içecekler tüketildiğinde ve diş fırçalamada hassasiyet görülmektedir. Ağrı sebebiyle yetersiz diş fırçalama, plak birikiminin fazla olması ve diş çürüğüyle sonuçlanmaktadır [35, 113]. 2008 yılında Fagrell ve ark. tarafından

yapılan çalışmada, çürük olmasa bile BAKH görülen dişlerin dentin tübüllerinde bakteri geçişinin olduğu rapor edilmiştir [114]. Bunun sonucunda oluşan enflamasyon, pulpada kimyasal ve morfolojik değişimlere neden olarak pulpal hücrelerin subklinik enflamasyonuna sebep olur. Bu nedenle de hastalarda lokal anestezi istenilen ölçüde elde edilemeyerek dental korkuda artış meydana gelir ve bu durum restorasyonlarda sıklıkla başarısızlıklar görülmesine ve daha fazla tekrarlanan dental tedavilere sebep olmaktadır [112, 113, 115, 116]. Restorasyon başarısızlıklarının bir diğer sebebi ise hipomineralize mineye restoratif materyalin düşük adezyonudur. Bu da sekonder çürüklere ve restorasyonların erken kaybına sebep olur [117].

BAKH'ın şiddeti lezyonun hipomineralizasyon derecesine ve büyüklüğüne göre belirlenmektedir [35]. Hafif şiddetli olgularda, sınırlı mine opasiteleri beyaz, krem, sarı ve kahverengi gibi farklı renklerde olabilir ve genellikle sürme sonrası mine yıkımı gözlenmemektedir. Kesici dişler genellikle hafif derecede etkilenir ama bu renklenmeler estetik problemlere sebep olmaktadır. Daimi birinci büyük azı dişlerde ise diş fırçalama sırasında herhangi bir rahatsızlık oluşmazken; hava, su gibi dış etkenler hassasiyet meydana getirebilmektedir. Şiddetli defektlerin gözlendiği olgulardaysa, sürme sonrası mine yıkımları sıklıkla görülürken bu yıkımlar genellikle diş daha sürme aşamasındayken meydana gelir. Bu defektlerin gözlendiği hastalarda genellikle yaygın çürükler izlenmektedir. Hastanın psikolojik durumu üzerinde olumsuz etkiler oluşturan spontan veya dış etkenler sebebiyle ağrılar oluşmakta, hastada fazlaca estetik şikayet bulunmaktadır [100].

BAKH tüm dünyada klinisyenler için büyüyen bir endişe olarak kabul edilmektedir [118]. Yapılan araştırmalar BAKH görülen çocukların daimi birinci molar dişlerinin, görülmeyenlere oranla çok daha fazla dental tedaviye ihtiyacı olduğunu göstermektedir [119]. Bu sebeple BAKH'ın erken teşhisi ve çürük riski açısından farkındalığı oldukça önemlidir [120].

2.4.5 BAKH'nin etiyolojisi

BAKH'a özgü bir etiyoloji bulabilmek adına fazlaca araştırma yapılmasına karşın BAKH'ın etiyolojisi kesin olarak saptanamamıştır. Prenatal, perinatal ve postnatal evrelerde çevresel, medikal ve sistemik faktörlere maruziyetin mine formunda lokal bir işlev bozukluğu yaparak BAKH'a sebebiyet verebileceği varsayılmaktadır [13-15]. Daimi kesici dişlerde mine oluşumu 3. aydan 5 yaşa kadar,

daimi birinci molarlarda ise doğum anından 3 yaşa kadar devam ettiğinden, yaşamın ilk yılları daimi birinci büyük azı ve kesici dişlerde oluşabilecek gelişimsel mine defektleri açısından en kritik dönemdir [13]. BAKH'ta daimi birinci molarlara kesici dişlerin de eşlik edebilmesi, mine gelişimi esnasında sınırlı bir sürede gerçekleşen çeşitli etkilerin BAKH'a neden olabileceğini göstermektedir [15].

Ameloblastlar mine oluşumundan sorumludurlar ve sekresyon fazı sırasında ısı değişimlerine ve hipoksik durumlara duyarlıdır. Mine formasyonu esnasında oluşacak herhangi bir bozukluk hipomineralizasyon gelişimine sebep olabilmektedir [79]. Minenin olgunlaşma evresi aşamasında proteolitik enzim inhibisyonu ve de ameloblastların rezorpsiyon aktivitelerinin bozulması sonucunda başta amelogenin proteini olmak üzere mine proteinlerinin matriksten uzaklaştırılmayıp kristallerdeki genişlik ve kalınlığın artışıyla kalsiyum-fosfat birikimi için yeterli alanın kalmaması sebebiyle oluşabileceği öngörülmektedir [36, 84, 87, 126]. Albümin ve diğer serum proteinlerinin de gelişmekte olan minede bozunup, olgunlaşma aşamasında mineden uzaklaştırılması gerekir [127]. Bu gerçekleşemediğinde, olgunlaşmamış apatit kristallerine bağlanma kapasitesine sahip olan albümin, kristallerin büyümesini inhibe etmektedir [128]. Antitrombin III ve alfa-1-antitripsin, serin proteinaz inhibitörleridir ve KLK4'ün işlevini etkilemektedir. KLK4'ün görevi salgı aşamasından arta kalan organik matriksin bozunmasını sağlamaktır. Bu da minenin mineralizasyonu için gerekli minerallerin minede birikimini kolaylaştırır. Antitrombin III ve alfa-1-antitripsin varlığı, KLK4'ün aktivitesini bozarak düşük mineral ve yüksek protein içeriğine sahip hipomineralize mine oluşumu ile sonuçlanır [6].

Mineralizasyon aşamasında pH'ta meydana gelen değişiklik de kristal büyümesi ve normal apatitlerin birikmesi açısından önem arz eder. Mine maturasyonu sırasında matriks pH'ına etki eden durumlar BAKH'a sebep olabilmektedir [102].

Hipomineralizasyon için potansiyel perinatal nedenler arasında annenin hamileliği esnasında geçirdiği hastalıklar, postnatal nedenler arasında kullanılan antibiyotikler, orta kulak iltihabı, astım, yüksek ateş ve çocukluk çağı hastalıkları gibi durumlar bulunabilir [13, 14, 129]. Postnatal dönemdeki sağlık problemlerinin doğrudan patolojik etkiyle ya da hipokalsemi, solunum hastalığı, malnütrisyon ve ateş sebebiyle mine mineralizasyonu esnasında ameloblastik aktiviteyi bozabileceği belirtilmiştir [129-131]. Erken çocukluk çağındaki sistemik problemler sonucunda

ameloblastlara yeterli oksijen sağlanamaması durumunun da BAKH'ın etiolojisinde yer alabileceği düşünülmektedir [130].

Yapılan çalışmalar ışığında, hayatın ilk 4 yıllık evresinde geçirilen hastalıkların BAKH ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir. Bu hastalıklardan bazıları; üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, zatürre, astım, suçiçeği, orta kulak iltihabı, kızamık, kızamıkçık ve tonsillittir [79, 130, 132]. Türkiye'deki bir çalışmada, BAKH'lı çocukların %55'inin, BAKH olmayan çocukların %19,4'ünün hayatlarının ilk üç yılında herhangi bir hastalık öykülerinin olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca BAKH'lı çocukların %27'sinin üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna sahip olduğu gösterilmiştir [98].

Tek bir sistemik hastalığın minede gelişimsel bir defekte sebebiyet veremeyecekken, iki ya da daha fazla durumun birleşmesiyle sinerjistik etki oluşturarak defekt oluşturma riskini arttırabileceği de düşünülmektedir. Fakat birçok sistemik etiyojik etken aynı zamanda oluştuğundan bunları ayırt etmek ya da önem sırasına koymak çok zordur [79]. BAKH'tan etkilenmiş 151 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, %78'inin doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrasında herhangi bir sağlık problemine sahip olduğu tespit edilmiştir [132]. Farklı araştırmalarda da sistemik olarak sağlıklı olmayan çocukların BAKH görülme oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sistemik rahatsızlıklar arasında; beyin hasarı, beslenme yetersizliği, nörolojik defektler, kistik fibrosiz, oftalmik rahatsızlıklar, epilepsi, çölyak hastalığı, gastrointestinal rahatsızlıklar, epidermolizis bülloza, nefrotik sendrom, radyoterapi, tedavi edilmiş dudak-damak yarığı, kurşun zehirlenmesi, tiroid ve paratiroid hastalıklar, diyabet ve rubella embriyopati yer almaktadır [89, 132-134]. Bunların yanı sıra sık hastalanan çocuklarda BAKH görülme olasılığının daha fazla olduğu da bazı çalışmalarda öne sürülmüştür [135]. Sistemik hastalıkların BAKH gelişimi üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla Hazar Bodrumlu E. ve Avşar A.'nın yaptığı bir çalışmada; sistemik hastalık tanısı 4 yaşından önce konulmuş, 8 yaş ve üzeri 394 çocuk, kontrol grubu olarak aynı cinsiyet, yaş ve sayıda sistemik hastalığı olmayan çocukla eşleştirilip değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda konjenital hipotiroid, nefrotik sendrom ve Wilms tümörünün BAKH oluşumunda risk faktörü olabilecekleri belirtilmiştir [136]. Bir anket çalışmasında, BAKH oluşma sebebinin çoğu hekim tarafından genetik yatkınlık olarak düşünüldüğü rapor edilmiştir. Ama

hala BAKH gelişiminde bireyi daha duyarlı yapan genetik bir bileşenin var olup olmadığı bilinmemektedir [137].

2.4.5.1 Annenin gebeliğinin 3. trimesterinde geçirdiği hastalıklar, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı

Gebelik sürecinde annenin geçirdiği vitamin eksiklikleri (A ya da D), anemi, idrar yolu enfeksiyonları, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, kızamıkçık ve zehirlenme gibi hastalıkların çocukta BAKH gelişimine sebep olabileceği düşünülmüştür [23, 130, 134, 138, 139]. Bir meta analizde gebelikte hastalık hikayesi olan annelerin çocuklarında, olmayanlara göre %40 daha fazla BAKH'a rastlandığı gösterilmiştir [140].

Düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, doğum komplikasyonları gibi etkenlerin de BAKH oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir [141, 142].

Doğumun 37. hafta ve öncesinde gerçekleşmesi erken doğum olarak kabul edilmektedir. Doğum ağırlığı 2500 gramdan az olan bebekler düşük doğum ağırlıklı olarak nitelendirilmiştir [143]. Erken doğum ile daimi dişlenme döneminde mine hipomineralizasyonlarının görülme sıklığı arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, erken doğan 32 çocuğun %84'ünde mine defektlerinin görüldüğü rapor edilmiştir [141]. Bunun ise prematüre bebeklerde D vitamini, fosfat ve kalsiyumun yeterince emilememesi ve kalsiyum ve fosfat deposunun büyük kısmı gebeliğin üçüncü trimesterinde olduğundan birikimin yetersiz olması sebebiyle gerçekleştiği düşünülmektedir [144-148].

Mine defektlerine düşük doğum ağırlıklı çocuklarda da sıkça rastlandığı görülmüştür. Ayrıca sezaryen ile doğan çocuklarda BAKH insidansının yüksek olduğu da bildirilmiştir [142]. Doğum sırasında komplikasyon (doğum indüksiyon ilaçlarının kullanımı, vakum yardımıyla doğum, 1 günden fazla süren doğum sancısı) yaşayan hastaların çocuklarında daha yüksek BAKH oranlarına rastlanmıştır [149]. Vakum kullanımının ve doğum indüksiyonu için kullanılan oksitosinin uzun süreli kullanımının hipoksi ve hiperbilirubinemiye sebep olabileceği, dolayısıyla da mine defektleriyle ilişkili olduğu bildirilmektedir [150, 151]. Yapılan bir çalışmada doğum esnasındaki hipoksinin BAKH gelişimi için risk faktörü olduğu ve doğum sırasında

gelişen hipoksik bir atağın BAKH oluşum riskinin altı kattan fazla arttığı rapor edilmiştir [152].

2.4.5.2 Kimyasallar ve emzirme süresi

Anne sütünde bulunan kimyasallar ve emzirme süresi, BAKH etiolojisinde değerlendirilen faktörlerden sayılmaktadır.

Anne sütünde mevcut olan çevresel kimyasallar organik ve inorganik olarak değerlendirilmiş olup, en fazla incelenenler PCDD (poliklorlanmış dibenzo-p-dioksinler), PCDF (poliklorlanmış dibenzofuranlar) ve PCB (poliklorobifeniller) yarı çözüner lipofilik organik kimyasallardır [153]. Yapılan araştırmalarda besin aracılığıyla alınan PCDD'nin anne sütüne geçtiği ve bu anne sütüyle beslenen çocukların daimi birinci büyük azı dişlerinde hipomineralizasyonlara rastlandığı rapor edilmiştir [154, 155]. Finlandiyalı çocuklarda yapılan bir araştırmada ise, anne sütü aracılığıyla miktar olarak daha fazla PCDD alan çocuklarda, daimi birinci büyük azı dişlerinde daha fazla mine defekti tespit edilmiştir [70, 154]. Dioksinin, yapılmış bir takım rat çalışmalarında dişte gelişimsel defektlere sebep olduğu ve dişlerin dioksin etkilerine en hassas organlar arasında yer aldığı rapor edilmiştir [68, 69, 156].

BAKH ile zararlı iritanların yoğunluğu arasında doza bağlı bir ilişki varlığı düşünülmektedir [155]. BAKH, doğum sırası ve/veya sonrasında mineralizasyonu gerçekleşen dişleri kapsadığından, ameloblastların BAKH'a sebep olan etken maddelere hassasiyetinin sadece belli bir zaman aralığında olduğu açıktır. Kimyasalların miktarının artmasını takiben çevresel etkenlerin de değişiminin sebebiyet verdiği patoloji prevelansının artışı BAKH gelişmesinde önemli bir yere sahiptir [157]. Emzirme süresiyle BAKH arasında bir bağlantı olduğunu öngören çalışmalar da bulunmaktadır [13, 158, 159].

2.4.5.3 Antibiyotik kullanımı

Antibiyotik kullanımlarının da BAKH oluşumuna sebep olabileceği düşünülmektedir [130, 132]. Yapılan çalışmalarda amoksisilin yaşamın ilk yılında kullanımının BAKH ile ilişkili olduğu saptanmıştır [131, 158, 160-162]. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, antibiyotiklerin diş gelişimine etkisi değerlendirildiğinde amoksisilin mine oluşumunu bozduğu rapor edilmiştir [163]. Fakat antibiyotik

kullanımını gerektiren çocukluk çağı hastalıklarının ya da ateşin tek başlarına mı yoksa antibiyotik dahil olduğundan mı nedensel faktörler olabileceğinin tespiti zordur [130].

2.4.5.4 Ateşli hastalık-havale

Erken çocukluk çağı döneminde geçirilen yüksek ateş ile BAKH arasında ilişki bulunmaktadır [131, 164, 165]. Yüksek ateş, birçok enfeksiyöz çocukluk çağı hastalığına ateş eşlik ettiğinden tek başına BAKH etiolojisindeki etkisini ayırt etmek zordur [15]. Bebeklik dönemindeki yüksek ateşin mine prizmalarının ve minenin kristal içermeyen bölgelerinin deformasyonuna sebep olarak mine oluşum sürecini etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [166].

2.4.5.5 Üst ve alt solunum yolu hastalıkları

Yapılan çalışmalarda, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının minede mineralizasyon bozukluklarına sebebiyet verebileceği bulunmuştur. Solunum yolu enfeksiyonları hipoksiye neden olduğundan ve hipoksi de ameloblastlarda hasara sebep olduğundan mineralizasyonu etkilediği düşünülmektedir [91]. Astımlı çocuklarda, sağlıklı çocuklara oranla daha fazla mine defektine rastlandığı raporlanmıştır [167]. Yapılan bir başka çalışmada zatürre ve orta kulak enfeksiyonu geçirmiş çocuklarda sınırlı opasitelerin görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir [135].

2.4.5.6 Böbrek (idrar yolu) hastalıkları

Böbrekler D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu görülen çocuklarda kalsiyum, fosfor ve D vitamini metabolizması da bozulup o esnada gelişmekte olan minede defektlere sebep olabileceği düşünülmüştür [168, 169]. Renal bozukluğun başlangıç döneminin ve derecesinin, defektin yaygınlığı ve şiddetini belirlediği ileri sürülmüştür [169-172]. Yapılan çalışmalarda idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocukların minelerinde defekt görülme oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir [130, 167, 173].

2.4.5.7 Viral çocukluk hastalıkları

Çocukluk döneminde kabakulak, suçiçeği, kızamık ve kızamıkçık gibi döküntülü viral hastalıkların geçirilmesinin mine defektlerine sebep olabileceği

düşünülmüştür [23, 174]. Mikroorganizmanın kendisinin sebep olduğu semptomlar sonucu da mineralizasyon mekanizması hasara uğrayabilir [175].

Mine defektinin görüldüğü popülasyon grubunda, HIV de risk faktörleri arasında gösterilebilir. Çünkü bu bireyler genellikle erken ve devamlı antiretroviral ilaç kullanımı, enfeksiyöz durumlara maruz kalma, hamilelik komplikasyonları olan düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi risk faktörlerine sahiplerdir [149, 164, 176]. HIV ile enfekte çocuklarda yapılmış çalışmalar göstermektedir ki, tedavi için uygulanan antiretroviral terapi dış mineralizasyonu oluşumunda gecikmelere sebebiyet vermektedir [177].

2.4.5.8 Beslenme bozuklukları

Vitamin ve protein alımındaki yetersizlik, enfeksiyöz hastalıkla beraber bulunan diyare ve yüksek ateş ya da sadece hastalık zamanındaki bitkinlik sebebiyle beslenme bozuklukları görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda beslenme bozukluklarının sebep olduğu elektrolit dengesinin ve kalsiyum hemostazının bozulmasının minede defektlere sebebiyet verebildiği belirtilmiştir [178].

Kalsiyum ve fosfor eksikliğinin kemik üzerinde güçlü bir etkisi mevcuttur. Bu minerallerin eksikliğinde dişlerde mine defektleri gözlenebilmektedir [16, 180, 181]. Kalsiyum ve fosforun depolanması D vitaminin sayesinde olmaktadır [16].

Vitamin eksikliklerinin de BAKH oluşumu ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur. D vitamin eksikliği bir faktör olarak sayılırken [133], A vitamin eksikliğinin de ameloblastlarda istenmeyen değişikliklere ve farklılaşmalara neden olabileceği ve bunun neticesinde minenin maturasyon evresinde ameloblast sekresyonunun azalmasıyla hipomineralize minenin ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir [13].

2.5 Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlılığı olan kişilerde buğday gluteni ve ilgili çavdar ve arpa proteinlerinin yenmesi ile tetiklenen ve ince bağırsak mukozal hasarı ve besin emilim bozukluğu ile sonuçlanan ömür boyu sürececek bir bağışıklık aracılı bozukluktur [182]. Diyetten glutenin çıkarılmasıyla iyileşen ama tekrar

alınmasıyla yineleyen ince bağırsak mukozasındaki kronik inflamatuvar durumu karakteristik özelliğidir [183].

2.5.1 Tarihçe

Hastalığın bilinen ilk tanımını birinci yüzyılda, Kapadokya'lı bir antik Yunan hekim olan Aretaeus, "çölyak" kelimesini kullanarak yapmıştır ve bu kelime Yunanca "koiliakos" kelimesinden türetilmiş olduğu düşünülüp "abdominal" anlamına gelir [184, 185].

ÇH'nin ilk ayrıntılı açıklaması 1887'ye kadar uzanır ve hastalarda diyetin önemini vurgulayan teoriyle birlikte ÇH'nin ilk modern klinik tanımını Samuel Gee yapmıştır. Gee, her yaşta insanda hatta esas olarak 1-5 yaşları arasındaki çocuklarda iştahsızlık nedeniyle şiddetli steatore (yağlı dışkılama) ve kaşeksi olduğundan bahsetmiştir. Gee, "hasta tedavi edilebiliyorsa, bu diyet yoluyla olmalı" diye düşünmüş, nişasta açısından zengin gıdalardan kaçınmayı önerip, süt, pirinç, meyve ve sebze alımını yasaklamıştır [184, 185].

Dicke, 1950 yılındaki tezinde, buğday unu ve ayrıca çavdar ununun bu hastalarda görülen iştahsızlık, artan dışkı çıkışı ve steatore (yağlı dışkılama)'nin nedenleri olduğu sonucuna varmıştır. Glutensiz diyetin gelişimi bu keşiflere dayanmaktadır. Van de Kamer ve Weyers ile birlikte, suda çözünmeyen proteinin gliadin bileşeninin veya buğdayın glüten kısmının çölyak hastalarında yağ emiliminin bozulmasından sorumlu olduğunu yayınlamıştır [185, 186].

İnce bağırsak mukozası biyopsisi için gerekli aletlerin icadıyla beraber, 1957'de Margot Shiner, ÇH'li çocukların ince bağırsağında villöz atrofi olduğunu keşfetmiştir. O zamandan beri bağırsak biyopsisi ÇH için altın standart sayılmaktadır [185].

Paulley 1954'te yetişkinlerde ince bağırsak mukozasındaki tipik morfolojik değişikliklerin çölyakla ilişkisini tanımlamışken; Sakula ve Shiner 1957'de çocuklarda bu değişiklikleri kanıtlamışlardır [187, 188]. 1960'lar boyunca, ÇH'nin diğer özellikleri tanımlanırken, bu hastalığın ortaya çıkmasındaki kalıtsal faktörün rolü 1965'te Mac Donald tarafından ortaya konmuştur [189].

1968 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN), malabsorpsiyonun daha iyi sınıflandırılması ve tanımlanması ve ÇH'nin

tanı ve tedavisi nedeniyle kurulmuş ve 1969'da ilk ESPGHAN tanı kriterleri benimsenmiştir [185].

ÇH için tanı kriterleri, 1990 yılında ESPGHAN tarafından tekrar gözden geçirilerek revize edilmiştir. Kriterler 20 yıldan fazla bir süredir yenilenmemiştir. Bu süre zarfında, ÇH'nin algısı, oldukça nadir görülen bir enteropatiden, esas olarak insan lökosit antijeni HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 ile ilişkili güçlü bir genetik yatkınlığı olan yaygın bir çoklu organ hastalığına dönüşmüştür [185].

İlk sınıflama sistemi ise, hastalığın histolojik ve patolojik özellikleri hakkında Marsh tarafından edinilen bilgilerle 1992 yılında oluşturulmuştur [190].

2.5.2 Epidemiyoloji

ÇH sık rastlanan genetik bir hastalıktır ve genel popülasyonda prevalansı %1'dir [19, 20]. Prevalans risk grupları ve toplumlar arasında farklılık göstermektedir [20, 191]. Buğday tüketiminin yaygın sayılabileceği Ortadoğu, Amerika ve Avrupa'da ÇH sık gözlenirken, buğday tüketiminin az olduğu Doğu Çin, Güneydoğu Asya ve Japonya'da ÇH'ye az rastlanmaktadır [192]. ÇH'nin görülme oranları Finlandiya'da %1-2,4 arası, Almanya'da %0,2, Hollanda'da %0,5, Rusya'da %0,2, Türkiye'de %0,6-1 arası olarak rapor edilmiştir [20]. Farklılıkların muhtemel sebeplerinin; beslenme alışkanlıkları, sezaryen ile doğum, genetik, ek gıdaya geçiş uygulamaları, buğdayın ilk tüketildiği yaş, antibiyotik kullanımı ve gastrointestinal enfeksiyonlar olabileceği düşünülmektedir [19, 193]. Tüm bu faktörler bireyi etkileyerek antijenlere karşı oluşan immun cevabında değişikliklere sebep olabilir [194]. Çocuklarda yetişkinlere göre iki kat, kızlarda erkeklere göre 1,5 kat daha sık görülmektedir [19].

Ülkemizde Elsürer ve ark.'nın tTG antikor değerleri ile yaptıkları bir çalışmada Türk popülasyonunda ÇH prevalansı %1,3 bulunmuştur [195]. Demirçeken ve ark.'nın 2-18 yaş arası 1000 çocukta tTG IgA ve AGA IgA serolojik testlerini inceledikleri çalışmada ÇH prevalansı %0,9 olarak saptanmıştır [22]. Dalgıç ve ark.'nın 2011 yılında, 6-17 yaş arası 20190 çocukta yaptıkları çalışmada ÇH prevalansı % 0,47 bulunmuştur [21]. ÇH görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Serolojik tarama sıklığının artırılması asemptomatik çölyak hastalarının tanısında yardımcı olacaktır [19].

2.5.3 Patogenez

Gluten buğday, arpa ve çavdardaki prolamin depo proteinleri için kullanılan bir terim olup, ÇH gelişiminden sorumlu en önemli faktördür [196]. Prolin ve glutaminden zengindir ve insan gastrointestinal sisteminde sindirimi zayıftır [197].

ÇH patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra gliadin ve onunla ilgili proteinlere cevap olarak gelişen immün yanıt yer alır [21, 22].

Genetik faktörler

ÇH patogenezinde genetik yatkınlığın rolü büyüktür. Genetik yükün %40'ını oluşturan "Human Leukocyte Antigen" (HLA) geni, genetik yatkınlıkta önemli rol oynarken, spesifik olan HLA antijenleri ise HLA DQ2 ve HLA DQ8'dir [198, 199].

ÇH oluşumu multigeniktir [200, 201]. HLA dışında 40 gen lokusunun da ÇH ile ilişkisi olduğu saptanmıştır ve bunlar genellikle immünolojik fonksiyon genleri içerir, T hücre fonksiyonuyla ilgilidir [202].

Çevresel faktörler

Gluten ÇH'den sorumlu en önemli çevresel faktör sayılabilir. Buğday, çavdar, arpa tahıllarında bulunur ve hem gluteninleri hem gliadinleri kapsar. Bu iki protein sindirilemeyen prolin ve glutamin açısından zengindir [203]. Çavdardaki sekalin, arpadaki hordein diğer gluten proteinleridir. Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerin buğday, çavdar ve arpa tüketmeleri; bağırsakta inflamasyona ve villöz atrofiye sebep olmaktadır [204, 205].

ÇH'de enflamasyonun asıl sorumlusu, gliadindir [204]. İnflamatuar yanıtı başlatan öncül molekül olan gliadin, bağırsakta parçalalanmaya dirençlidir ve bu sebeple de gluten tüketiminden sonra bağırsak lümeninde kalır. Bağırsak geçirgenliğindeki artış ya da herhangi bir bağırsak enfeksiyonu esnasında, bu peptitler bağırsak epitelinden geçerek antijen sunan hücrelerle etkileşip inflamatuvar süreci başlatır [197].

Çölyak hastalığının patogenezinde intestinal mikrobiyota, viral enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, emzirme süresi, glutenle ilk tanışma zamanı gibi çevresel faktörlerin de etkisinin olduğu düşünülmektedir [206]. Yüksek düzey glutenle yükleme testi

yapılması, gebelik ve gastrointestinal operasyon geçirmenin da ÇH gelişim hızını arttırıcı faktörler olduğu ileri sürülmüştür [207].

Çocukluk dönemindeki intestinal enfeksiyonlar, intestinal epitelin bariyer özelliğinin bozulmasına sebep olur. Aynı zamanda enfeksiyon sebebiyle glütene olan tolerans da kaybedilerek ÇH gelişmesine öncülük edebilir [208].

Yaşamın ilk 18 ayında geçirilmiş solunum yolu enfeksiyon sayısının fazla olmasının ÇH riskini arttırdığı saptanmıştır [209]. Rotavirüs, enterovirüs, hepatit C virüs, adenovirüs tip 12, Camplobacter jejuni gibi ajanlar da ÇH açısından risk faktörü olarak sayılmaktadır [210, 211]. Rotavirüs sebepli enfeksiyonlar, gastroenterit etkenlerinden biridir ve bu enfeksiyon sonrasında intestinal epitel geçirgenliğinde artış ve mukozal TG (transglutaminaz) artışı olduğundan, ÇH gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir [210].

Bazı ilaçlar, kişinin glütene duyarlılığını arttırabilir. Yapılan bir çalışmada interferon alfanın, yatkın bireylerde ÇH'nı aktive edebildiği raporlanmıştır [212].

Gluten ile tanışma zamanının, anne sütünün ve emzirme süresinin ÇH ile ilişkisi hakkında birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalar çocuğun gluten tüketmeye başladığı zamanın ÇH gelişiminde rol oynadığını göstermiştir [213-215]. İdeal olanın anne sütüne uzun süre devam edilmesi ve glüten içeren ek gıdalara 4-7. aylarda anne sütüne devam edilirken başlanması olduğu söylenmektedir [216]. Çünkü anne sütündeki salgısal IgA, hastalığa karşı koruyucu etkiye sahiptir [217]. Ek gıdaya geçiş besininin ise tahıl grubundan ilk olarak pirinç olması, glütenle erken karşılaşmada koruyucu bir önlem sayılabilir [216].

İtalya'da yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalarında ÇH olan çocukların genetik yatkınlık sebebiyle riskli sayıldığı, çocuğun gluten ile tanışma yaşının ÇH gelişme riskinde etkili olduğu, bu sebeple de riskli bebeklerin vücuduna gluten girişiminin geciktirilmesinin, hastalığın başlangıcını geciktirebileceği belirtilmektedir [218]. 2016 yılında ESPGHAN da glütene başlama yaşının ÇH geliştirme üzerine etkisi olmadığını ama bebeklerin ek gıdaya başladığındaki ilk aylarında büyük miktarlarda glüten tüketimlerinden kaçınılmasını önermiştir [219].

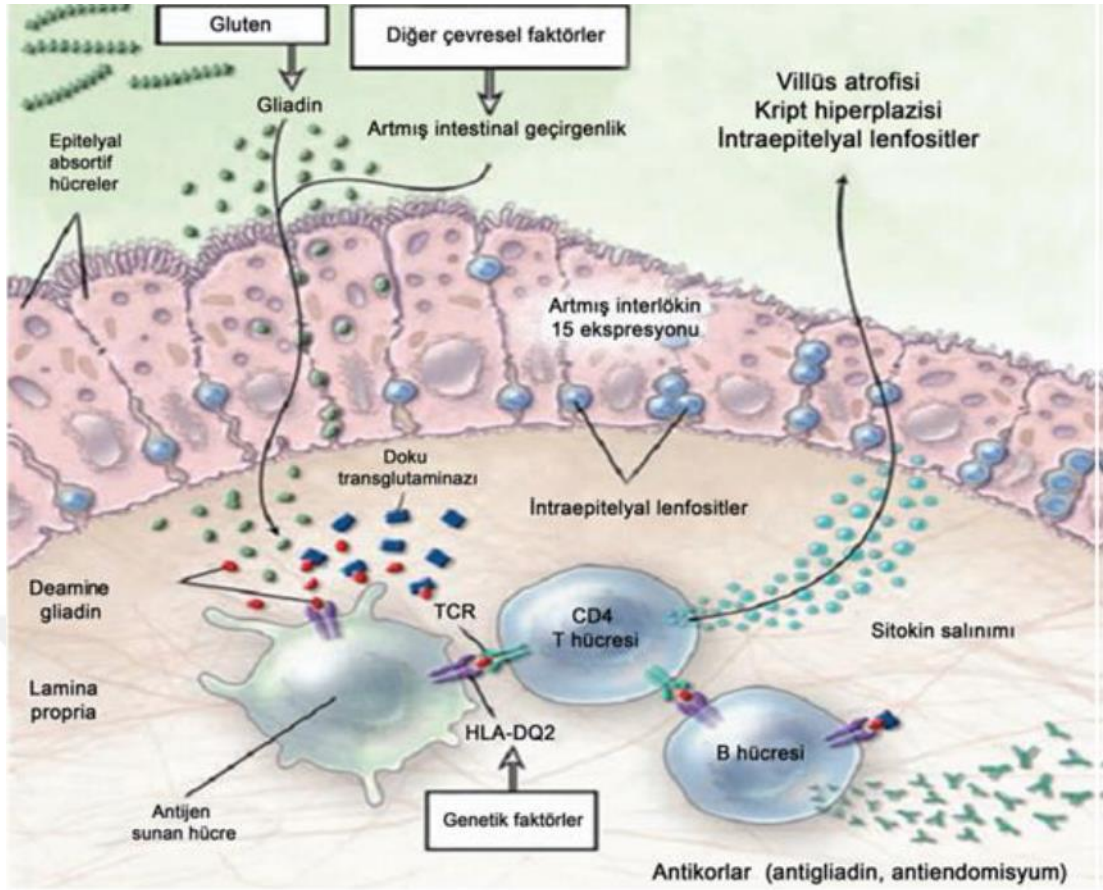
İmmünolojik faktörler

ÇH'de patogenezin temelini, gluten ve HLA DQ2-HLA DQ8 molekülleri arasında gelişen hücresel ve humoral immün yanıt oluşturur [220].

Normal şartlarda bağırsak epiteli hücreler arası sıkı bağlantılarla gliadine karşı koruyucu bir bariyerdir. Bu sıkı bağlantıları düzenleyen de zonulin adlı bir peptittir. Gliadin, zonulini etkileyerek hücreler arası sıkı bağlantıların bütünlüğünü bozup bağırsak epitelinin bariyer görevinin azalmasına ve paraselüler geçirgenliğinin artmasına sebep olur. Gliadin böylece lamina propriaya geçer [221].

Doku transglutaminaz (tTG) intraselüler bir enzimdir ve enflamasyon ya da mekanik irritasyon durumlarında salgılanır [197]. Etkilenen bireylerde doku transglutaminaz lamina propriadaki gliadini deaminasyona uğratar ve gliadinin negativitesi artar. Böylece deamine gliadin, antijen sunan hücrelerin üzerindeki HLA DQ2 ve HLA DQ8 kısımlarına yüksek afinite ile bağlanır [196]. Bundan sonra bu HLA DQ2-gliadin kompleksi CD4+T lenfositlere sunulur [220]. CD4+T lenfositler interferon gama (IFN μ) gibi proinflamatuvar sitokinleri üretilir T yardımcı hücre-1 (Th-1)'i indükler. Th-1 ise tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-2 (IL-2), IL-6, IL-10 gibi sitokinleri salgılayarak, lamina propriada matriks metalloproteinazların salınmasına sebep olur. Bu da hücre hasarına ve sonucunda da ÇH'deki karakteristik kript hiperplazisi ve villöz atrofiyi meydana getirir [221].

Aynı esnada CD4+T lenfositler, Th-2 sitokinlerin salınımına sebep olup, B hücrelerin uyarılmasına sebep olur. B hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek, gliadine ve doku transglutaminazına karşı IgA yapısındaki ÇH için spesifik olup tanı koymada önemli olan antikörleri salgırlar [197, 221]. Tüm bunlarla aynı zamanda, gliadin sebebiyle lamina propriada IL-15 üretilir. IL-15 intraepitelyal lenfositleri uyararak intraepitelyal lenfositöze sebep olur [221].



Şekil 2.1: Patogenez

2.5.4 Klinik sınıflama

ÇH'nin klinik bulguları oldukça değişkendir çünkü multisistemik tutulum gösterir. Hastalar gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlarla başvurabilirler [222]. Yapılan taramalarda, asemptomatik olguların semptomatiklerden çok daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Bu sebeple ÇH buz dağı modeline benzetilmektedir. Buz dağının tamamı prevalansı gösterirken, su üstünde kalan kısım tanı alan hastaları, su altındaki kısım ise hanüz tanı almayanları gösterir [221].



Şekil 2.2: Buz dağı modeli

Risk gruplarının farkındalığı ve serolojik testlerin kullanımıyla asemptomatik hastaların tanı alma olasılığı artsa da hala birçok tanı koyulmamış hasta bulunmaktadır [30].

Klinik olarak ÇH 5 grupta sınıflanır: tipik ÇH, atipik ÇH, sessiz ÇH, potansiyel ÇH ve latent ÇH.

Tipik çölyak hastalığı

6-24 aylıkken bebeğin beslenme düzenine glutenin girmesiyle başlayan, tipik olarak kronik ishal, büyüme gelişme geriliği, karın şişliği, iştahsızlık, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem (GİS) bulgularıyla karakterize klinik tablodur [223, 224]. Hastanın immünojenik yanıtı ve tüketilen glutenin miktarı farklı klinik tablolara sebebiyet verebilir. Hastaların serolojik tanı testleri pozitif olup duodenal biyopsilerinde tipik histopatolojik değişiklikler gözlenir. Tedavisi ömür boyu glutensiz diyetdir (GFD) ve bu şekilde semptomlarda gerileme gözlenir. Diyete uymama ve tanıda gecikme malnütrisyon, pubertede gecikme, boy kısalığı, rikets ve refrakter demir eksikliği anemisine sebep olabilir [29, 225].

Atipik çölyak hastalığı

Genellikle 5-7 yaş ve üstü büyük çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Pubertede gecikme, boy kısalığı, aftöz stomatit, dişlerde mine defektleri, nedeni belirlenemeyen ya da tedaviye cevap vermeyen demir eksikliği anemisi, kronik artrit, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, kardiyomyopati, cilt döküntüsü, nörolojik bozukluklar, karaciğer

fonksiyonlarında bozukluk gibi ekstraintestinal sistem bulguları ya da bulantı-kusma, tekrarlayan karın ağrısı, kabızlık, gastroözefageal reflü gibi atipik gastrointestinal sistem bulguları gözlenir [224, 226]. Tipik malabsorbsiyon bulguları bulunmaz. En sık gözlenen ekstraintestinal sistem bulgusu nedeni belirlenemeyen ya da tedaviye cevap vermeyen demir eksikliği anemisi. Bu hastaların seroloji testleri pozitif olup biyopsilerinde intestinal hasar saptanır [224].

Sessiz çölyak hastalığı

ÇH'yi düşündürecek bir semptom olmaksızın, ÇH'ye özgü antikorların ve duodenal biyopsilerinde intestinal hasarın saptandığı durumdur. Bu hastaların tespiti risk gruplarının taranmasıyla olur. Bu kişilerde huzursuzluk, fiziksel sağlığın bozulması, azalmış kemik mineral yoğunluğu, demir eksikliği ve kronik halsizlik yaygın semptomlar olup, gözden kaçabilecek kadar hafif semptomlar da gözlenebilir [221, 224, 227]. Glutensiz diyetten sonra genellikle psiko-fiziksel iyileşme gözlenir [221].

Potansiyel çölyak hastalığı

ÇH düşündürecek yeterli semptomlar olmazken, serolojik tanı testleri pozitif olup, ince bağırsak biyopsisinin ise normal veya minimal hasarlı olduğu klinik tablodur. Genetik yatkınlık belirteçleri olan HLA DQ2 ya da HLA DQ8 de pozitif saptanır. Bu sebeple bu hastaların tipik çölyak hastalarına dönme riski vardır ve yaşamın ilerleyen dönemleri için takip gereklidir [226, 228].

Latent çölyak hastalığı

HLA DQ2 ya da HLA DQ8 genotipine sahip ama enteropatisi olmayan, yaşamlarının bir döneminde gluten duyarlı enteropati gelişen kişilerdir. Bu hastaların ÇH semptomları olabilir veya olmayabilir, aynı şekilde serolojik tanı testleri pozitif olabilir veya olmayabilir [34].

2.5.5 Klinik bulgular

ÇH'nda birçok gastrointestinal ve ekstraintestinal semptom gözlenir [25]. ÇH klinik bulguları yaş grupları arasında farklılıklar göstermektedir. Bebek ve küçük çocuklarda genellikle gastrointestinal semptomlar gözlenirken daha büyük çocuk ve adölesanlarda ekstraintestinal semptomlara daha çok rastlanır [229].

2.5.5.1 Gastrointestinal bulgular

Klasik gastrointestinal bulgular karın şişliği, kilo kaybı ve kronik ishaldir. Bunların yanı sıra bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık gibi semptomlara da sebep olabilir. Tedavi amacıyla glutensiz diyet uygulandığında semptomlarda iyileşme gerçekleşir [230]. 2 yaş altındaki çocuklarda en sık gözlenen semptom ishaldir. Dışkı pis kokulu, cıvık ve açık renklidir. Malabsorbsiyon sebebiyle hastaların kilo alımı normale göre azdır [224]. Glütenin diyetten çıkarılmasıyla günler içinde semptomlar düzelmeye başlarken, serolojik test değerleri ve villöz atrofide düzelme ilerleyen dönemlerde gerçekleşir [230]. ÇH'deki gastrointestinal klinik belirtiler Tablo 2.3'teki gibi özetlenebilir [224].

Tablo 2.3: ÇH'de gastrointestinal klinik belirtiler

Erken başlangıç (2 yaş altı)	Geç başlangıç (2 yaş üstü)
Kronik ishal/yağlı dışkı	İshal/cıvık dışkı (değişken/aralıklı)
İştahsızlık	Bulantı/kusma
Kilo alamama, kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması	Karında rahatsızlık hissi/şişkinlik (dispepsi)
Karın şişliği (abdominal distansiyon)	Tekrarlayan karın ağrısı
Hipotoni	Kilo kaybı
Apati (donukluk), huzursuzluk	Kabızlık

Rekürrent aftöz stomatit, mine defektleri, atrofik glossit, eozinofilik özefajit, gastroözefageal reflü, rekürrent pankreatit, hepatosteatoz, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi gastrointestinal hastalıklar ve semptomlar da ÇH ile ilişkili bulunmuştur [231].

Oral kavitede saptanan önemli problemler rekürrent aftöz stomatit ve mine defektleridir [26]. Malabsorbsiyon kaynaklı vitamin eksiklikleri rekürrent aftöz stomatit veya atrofik glossit oluşturabilir [232].

Genellikle çukur ve oluk şeklinde, bazen tam mine kaybıyla karakterize olan diş mine defektlerinden, ÇH'li çocuklarda ilk kez Aine ve arkadaşları bahsetmiştir. Bu

defektler simetrik olarak gözleniyorsa ve kalıcı dişlerde kronolojik olarak seyrediyorsa ÇH'ye özgü kabul edilir [27]. Mine defektlerinin sebebi tam açıklanamazken, kalıcı dişlerin oluşma döneminde malabsorbsiyon kaynaklı hipokalsemi ve glutene bağlı otoimmünite düşünülmektedir. Sağlıklı çocuklara göre çölyak hastası çocukların diş ve kemik yaşlarının normalden geri olduğu saptanmıştır [26]. Eskiye göre ÇH nispeten yaygındır ancak hastaların yaklaşık %50'si gastrointestinal semptomlarla gelmediğinden hala eksik tanı konulmaktadır [233, 234]. Bu sebeple, "atipik" ya da "sessiz" ÇH hastalarını tespit edebilmek için, klinisyenlerin ÇH'nin "dolaylı" semptomlarıyla gelenleri araştırması önerilmiştir [234]. ÇH'de oral kavitedeki anormallikler belli olduğundan ve glutene maruziyet süresi mine defektleri açısından önemli olup ÇH'nin tek bulgusu olabildiğinden dolayı, ağız içi muayenede mine defekti saptanan çocuklarda tarama testlerinin yapılması atipik ya da sessiz ÇH'li hastaların tespitine yardımcı olabilir [27, 232, 234].

2.5.5.2 Ekstraintestinal bulgular

Ekstraintestinal bulguların da önemli yer teşkil ettiği ÇH, bu sebeple multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalık olarak değerlendirilmelidir [235, 236].

En sık rastlanan ekstraintestinal bulgular metabolik kemik hastalığı ve demir eksikliği anemisi'dir. Dermatitis herpetiformis, infertilite, dilate kardiyomiyopati, miyokardit, geçici karaciğer enzim yükseklikleri, otoimmün hepatit, depresyon, tip 1 diyabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit, Hashimoto hastalığı, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, skleroderma, diğer ekstraintestinal bulgulardır [190, 227, 231, 237-240]. Malabsorbsiyon gelişen vakalarda vitamin A eksikliği sebebiyle hiperkeratozis, vitamin K eksikliği nedeniyle kolay kanama ya da morarma, anemiye bağlı solukluk, vitamin B12 ya da E eksikliği nedeniyle ataksi, periferik nöropati gibi nörolojik bulgular, subkutan kas ve yağ dokusu kaybı saptanır [241].

Osteoporoz düşük kemik yoğunluğuyla karakterize, iskelet yapısının bozulduğu ve kemik kırılabilirliğinin arttığı durumdur [242]. Çölyak hastalarında düşük kemik mineral yoğunluğuna sık rastlanır. Bu hastalarda düşük kemik mineral yoğunluğunun asıl sebebi kalsiyum ve D vitamini malabsorbsiyonudur. Bununla beraber IL-1 ve IL-6 gibi artmış proinflatuar sitokinler, hiperparatiroidizm ve dengesiz kemik yeniden şekillenme mekanizması da kemik mineral yoğunluğunu etkiler [243, 244].

Kalsiyumun yetersiz emilimi hem kemik mineral yoğunluğunun azalmasına hem de kemik kırılabilirliğinin artmasına sebep olur. Negatif kalsiyum dengesi sebebiyle parathormon yapımı artarak kemikte osteoklastik aktivite uyarılmış olur [243, 245]. Farfaglia ve ark.'nın yayınladıkları derlemede yeni tanı almış çölyak hastalarının %75'inde kemik mineral yoğunluğunun düşük olarak saptandığını ve çölyak hastalarında normale göre %40 daha fazla kemik kırıkları ile karşılaşabileceğini rapor etmişlerdir [246].

Glütensiz diyet ile malabsorpsiyon azaldığından kemik mineral yoğunluğu artar. Tau ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir araştırmada, 4 yaş öncesi ÇH tanısı almış ve glütensiz diyet ile tedaviye başlamış çocukların %93'ünün, daha geç tanı alıp tedaviye başlayanlarda ise %50'sinin normal kemik mineral yoğunluğuna ulaşabildiği saptanmıştır [247]. 12 aydan kısa glütensiz diyet ile beslenen çocukların, 24 aydan uzun glütensiz diyetle beslenenlere göre daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu bilinmektedir [248]. Erken tanı ve glütensiz diyete erken başlanması ile kemik mineral yoğunluğu normale dönebilmektedir [244].

İnflamatuar yolak da çölyak hastalarında kemik yapılanmasında etkilidir [249]. İmmünolojik ve inflammatuar değişiklikler bağırsak mukozasında proinflammatuar sitokin üretimini arttırarak kemik yapım ve yıkımında bozulmalara sebep olabilir. Kemik yeniden yapılanmasında lokal ve/veya sistemik sitokinlerin (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, IL-12, IL-18, TNF- α) etkisi bulunmaktadır. IL-6 osteoklastların kana geçip, farklılaşp, işlev kazanmalarını sağlayarak osteoklastik aktiviteyi arttırır. IL-1 kemik rezorpsiyonunun güçlü bir uyarıcısı olup, IL-6 ve TNF- α aracılığıyla kemik rezorpsiyonunu arttırır. Aktif çölyak hastalarının bağırsak epitelinde ve lamina propriasında IL-6 ve TNF- α bulunduğu saptanmıştır [250]. Aynı zamanda serumlarında IL-1 ve IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu belirlenmiştir [251]. IL-12 ve IL-18, T hücrelerini etkileyerek IFN μ salınımını arttırır [252]. Garrote ve ark. da, ÇH patogenezinde komplike bir sitokin ağının olduğunu ve bağırsak mukozasında glüten alımına bağlı olarak IL-15, IL-18, IL-21 ve belirli miktarda IFN- γ 'nın artmış olduğunu saptamışlardır [253].

2.5.6 Tanı

ÇH'nin önemi; semptomlarının geniş bir yelpazede gözlenmesi, her yaşta görülebilse dahi klasik tipinin büyüme gelişimin en önemli olduğu zaman olan ilk 2

yaşta ortaya çıkması ve tanı konulamadığı takdirde önemli sağlık sorunlarına yol açıp sosyal, psikolojik ve ekonomik kayıplara sebep olmasındır [224].

ÇH’de tanı klinik bulgularla beraber serolojik testlerin pozitif olması ve intestinal biyopsinin görülmesiyle konulur. Son yıllarda geliştirilmiş testlerin bulunması ve klinik farkındalığın artmasıyla daha fazla hastaya tanı konulmaktadır [29]. Tanıda ESPGHAN’ın 2012’de yeniden düzenlediği tanı kriterleri kullanılmaktadır [34]. Tanı koymak adına ilk adım serolojik testken, altın standart hala ince bağırsak biyopsisidir [30, 31]. ÇH tanısının kesinliğinden emin olunmalıdır çünkü tedavisi ömür boyunca glütensiz diyet ile beslenmedir [31].

2.5.6.1 Serolojik incelemeler

ÇH semptomu olanlara, ÇH ile beraber görülen hastalıkların varlığında ve birinci derece yakınlarında ÇH olan kişilerde ilk basamak ÇH taraması olarak serolojik testler yapılmalıdır [26]. Bu testler anti doku transglutaminaz IgA (tTG), anti gliadin IgA ve IgG (AGA), anti endomysium IgA (EMA) ve deamide gliadin peptit (DGP) antikorları bulunur [32].

En duyarlı ve özgül serolojik testler tTG IgA ve EMA IgA’dır [224, 245]. ÇH için serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 2.4’te gösterilmiştir [245].

Tablo 2.4: Farklı serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü

Antijen	Antikor tipi	Duyarlılık % (aralık)	Özgüllük % (aralık)
Gliadin	Ig A	85 (57-100)	90 (47-94)
	Ig G	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomisyum	Ig A	95 (86-100)	99 (97-100)
	Ig G	80 (70-90)	97 (95-100)
Doku transglutaminaz	Ig A	98 (78-100)	98 (90-100)
	Ig G	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamine gliadin peptit	Ig A	88 (74-100)	90 (80-95)
	Ig G	80 (70-95)	98 (95-100)

Serumda total IgA değeri, immun baskılayıcı ilaç kullanımı, gluten tüketimi ve hastanın yaşı antikör sonuçlarını etkilemektedir. Gluten maruziyet süresi kısa ise ya da glutensiz diyet yapılırken serolojik testler hatalı negatif sonuç verebilir, bu sebeple tarama gluten içeren diyet durumunda yapılmalıdır [34]. Diğer testlerin yanı sıra serum total IgA değerine de bakılmalı, değer düşük (total serum IgA düzeyi <0.2 g/L) ise ÇH'ye spesifik IgG antikörleri ile tarama yapılmalıdır [34, 257].

Testlerin sonuçlanma süreleri, yapılış teknikleri, güvenilirlikleri ve maliyetleri dikkate alındığında tarama amaçlı tTG kullanılması önerilmektedir [224, 245]. Otoimmün diğer hastalıklar, malignite, karaciğer hastalıkları, enfeksiyon gibi durumlarda da tTG düşük seviyede pozitif çıkabilir. Fakat bu durumlar EMA pozitifliği ile birlikte değildir, bu sebeple şüpheli durumlarda EMA'nın tercih edilmesi önerilmektedir [34].

2.5.6.2 Endoskopik biyopsi ve histopatolojik bulgular

ÇH tanısında altın standart hala ince bağırsak biyopsisidir. Serolojik testler pozitif olduğunda (tTG ve/veya EMA) ya da negatif olsalar dahi klinik şüphe fazla ise ince bağırsak biyopsisi önerilmektedir [34].

“Düz mukoza” olarak tanımlanan total villus atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı ÇH'nin karakteristik endoskopik bulgularıdır [224, 263]. Tüm bulgular içinde en hassası villüs atrofisidir [264]. Glutensiz diyetle birlikte 6-24 ay içinde endoskopi bulgularında gerileme gözlenmektedir [26, 264]. Biyopsi, hasta en az 2-8 hafta gluten tüketme halindeyken yapılmalıdır [203].

İnce bağırsaktaki lezyonlar farklı derecelerde saptanabilir. Histopatolojik sınıflamayı ilk olarak Marsh yapmış olup daha sonra Oberhuber modifiye etmiştir [245]. Günümüzde histopatolojik değerlendirme Tablo 2.5'teki Modifiye Marsh (Marsh-Oberhuber) sınıflaması kullanılarak yapılır [191, 265, 266].

Tablo 2.5: ÇH için sıklıkla kullanılan histolojik sınıflandırmalar

Modifiye Marsh (Oberhuber)	Histolojik Kriter		
	Artmış intraepitelyal lenfosit*	Kript hiperplazisi	Villöz atrofi
Tip 0	Yok	Yok	Yok
Tip 1	Var	Yok	Yok
Tip 2	Var	Var	Yok
Tip 3a	Var	Var	Var (kısmi)
Tip 3b	Var	Var	Var (kısmi toplam)
Tip 3c	Var	Var	Var (tamamı)

* Modifiye Marsh (Oberhuber)'de 100 enterosit başına >40 intraepitelyal lenfosit

2.5.6.3 Genetik incelemeler

HLA DQ2 ya da DQ8 genotipi, ÇH için düşük özgüllüğe (%54) sahip olduğundan tespiti ÇH için tanısal değildir, maliyeti yüksektir ancak bu genotiplerin duyarlılıkları yüksek olduğundan (%96,2) negatifliğinin saptanması ÇH tanısının olmadığını göstergesidir [198, 231, 267]. Yani bu genotiplerin asıl kullanım alanı ÇH'nin dışlanmasıdır [34, 231]. Kuvvetli klinik şüphenin olduğu durumlarda, serolojik testleri negatif ya da ince bağırsak biyopsisinde hafif derecede infiltratif değişiklikler bulunan bireylerde HLA tiplendirmesi tanıya yardımcı olabilir [231].

ESPGHAN'ın son rehberinde ÇH tanısı için semptomlar, serolojik testler, HLA ve ince bağırsak biyopsi bulgularını içeren skorlama sistemi oluşturulmuştur. Bu skorlama sisteminin amacı doğru tanıya yönlendirmek, biyopsi yapılan vakalarda tanıyı doğrulamak, spesifik bulguları bulunan bireylerde tanıyı basitleştirmek ve nonspesifik bulguları bulunan bireylerde gereksiz tanı konulmasının önlemektir. Tanı için toplam 4 puan gereklidir [34].

Tablo 2.6: ÇH için skorlama sistemi

	Puan
Belirtiler	
Malabsorbsiyon bulguları mevcut	2
Atipik çölyak belirtileri mevcut veya Tip 1 DM veya 1. Derece yakında ÇH öyküsü mevcut	1
Asemptomatik	0
Serum antikorları	
EMA pozitif ve/veya tTG yüksek pozitif (>10 kat) olması	2
tTG düşük pozitif veya izole anti-DGP pozitifliği olması	1
Seroloji bakılmamış olması	0
Seroloji bakılmış fakat tüm ÇH antikorlarının negatif olması	-1
HLA	
HLA DQ2 veya HLA DQ8 heterodimerlerinin varlığı	1
HLA testlerinin bakılmamış olması veya yalnızca bir allelde DQ2 varlığı	0
HLA DQ2 ve HLA DQ8 yokluğu	-1
Histoloji	
Marsh 3B veya 3C	2
Marsh 2 veya 3B veya Marsh 0-1 ile beraber intestinal tTG antikor varlığı	1
Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmamış olması	0

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

Araştırmamız retrospektif, kontrollü, klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Etik onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (EK A) alınmıştır. Araştırmamız, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Anabilim Dalı ile Kasım 2021 - Ocak 2022 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmaya katılan tüm çocuklara ve ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılmıştır (EK B).

3.2 Hasta Seçimi

Araştırmamıza Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne ÇH şüphesiyle başvurup doku transglutaminaz (tTG) IgA serolojik testi yaptıran, doğum tarihi Ocak 2004 ve Haziran 2019 yılları arasında olan, yapılan ağız içi muayenesi esnasında 6-18 yaş aralığında bulunan 54 çocuk hasta dahil edildi. Ağız içi muayene ve yapılmış olan serolojik testler doğrultusunda BAKH ve/veya ÇH teşhis edilen 24 çocuk ile çalışma grubu oluşturulurken, BAKH ve ÇH'si olmayan 30 çocuk ile de kontrol grubu oluşturulmuştur.

Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
- Çölyak hastalığı dışında herhangi bir sistemik hastalık bulunmaması
- 0-5 yaş aralığında tTG IgA serolojik testini yaptırmış olması
- Ağız içi muayene için bütün daimi birinci büyük azı dişlerinin sürmüş olması

Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Oral muayene sırasında yeterli uyumu gönüllü olarak sergilemeyen hastalar/çocuklar

- Hasta velilerinin gönüllü olmaması
- Muayeneye ve iletişime engel olabilecek mental ya da psikolojik rahatsızlıkların var olması

3.3 Çalışma Protokolü

Serolojik test sonuçlarına göre seçilen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan çocuk hastalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Kliniği'ne ağız-diş muayenesi için çağrıldı. Öncelikle ad, soyad, cinsiyet, doğum tarihleri ve muayene tarihleri gibi demografik verilerin de kaydedildiği hasta takip formu (EK C) oluşturuldu.

3.3.1 Serolojik test değerleri

Araştırmamız için gerekli olan hasta grubu; ÇH şüphesiyle Ocak 2009 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran çocuk hastaların kayıtları üzerinden ulaşılan serolojik testler ile oluşturuldu. Bu serolojik testler:

- Doku transglutaminaz (tTG) IgA
- Doku transglutaminaz (tTG) IgG
- Anti-gliadin antikoru (AGA) IgA
- Anti-gliadin antikoru (AGA) IgG
- Endomisyum antikoru (EMA) IgA değerleridir.

Bu değerlerden tTG IgA, tTG IgG, AGA IgA ve AGA IgG için negatif değer <12, sınır değer 12-18, pozitif değer >18 ve EMA IgA için negatif değer <1:10 olarak kabul edildi.

3.3.2 İntraoral muayene bulguları

İncelenen serolojik test sonuçlarına göre araştırmaya dahil olmaya uygun olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmak isteyen çocuk hastaların Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Kliniği'nde ağız-diş muayeneleri yapıldı. Ağız içi muayene, reflektör ışığı altında ayna ve sond yardımı ile dişler ıslak ve temizken yapıldı. Hastaların ağızındaki çürük, çekilmiş ve çürük nedeniyle dolgulu dişlerin sayısı toplanarak DMFT/ dmft değerleri hesaplandı. DMFT/ dmft indeksine

göre; D/d (decayed) çürük, M/m (missing) çekilmiş ve F/f (filled) dolgulu dişleri göstermektedir [268]. Çürük sebebiyle kaybedilmiş dişler çekilmiş olarak kaydedilip, sürmeye bağlı fizyolojik kök rezorpsiyonu sebebiyle ağızda olmayan süt dişleri değerlendirmeye dahil edilmedi.

3.3.3 Gelişimsel mine defekti

Klinik muayenede diş çürüğünün yanısıra hastaların mine defektlerinin de değerlendirilmesi gerçekleştirildi. Bu aşamada EAPD'nin kriterlerine göre BAKH teşhis edilen dişler kaydedilmiştir.

BAKH'nin tanı kriterleri

2003 yılında EAPD'nin gerçekleştirdiği kongrede, BAKH teşhisi için tanı kriterleri olarak değerlendirilen dişlerde sürme sonrası minede yıkım, sınırlı opasitenin varlığı ya da yokluğu, atipik restorasyonlar ve BAKH nedeniyle erken diş çekimleri kabul edilmiştir [89]. 2010 yılında EAPD'nin yayınladığı yeni bir bildiri ile BAKH teşhisine yönelik tanı kriterleri yeniden düzenlenip genişletilmiş ve 2003 yılındaki tanı kriterlerine, BAKH görülen dişlerde hassasiyetin varlığı da eklenmiştir [92].

Daimi birinci molar ve kesici dişler

Yalnızca tek bir daimi birinci molarda hipomineralizasyon görülebilecekken, dördünde birden de gözlenebilir. Buna daimi kesici dişler de eklenebilir. Tanıyı koyabilmek için en az bir daimi birinci molar diş etkilenmiş olmalıdır. Genellikle etkilenen diş sayısı ile defektin şiddeti doğru orantılıdır [100].

Dişlerde sürme sonrası minede yıkım

Hipomineralize dişlerin etkilenmiş alanlarının porözite dereceleri değişkendir. Ciddi derecede etkilenen mine, çiğneme kuvvetlerine fazlaca maruz kaldığında sürme sonrası kısa bir sürede parçalanır [100].

Sınırlı opasitenin varlığı ya da yokluğu

Sınırları belirgin opasiteler, etkilenmiş dişin genellikle oklüzal ve bukkal kısmında gözlenebilir olup, değişik renk ve boyutlarda olabilir [100]. Opasitelerin boyutları 1 mm'den küçükse değerlendirmeye alınmaz [15].

Atipik restorasyonlar

Daimi birinci molar ve keserlerde, dişe uygulanan restorasyonların kenarlarında BAKH'a benzer uzantılar mevcutsa bu dişler etkilenmiş kabul edilir [100].

Erken diş çekimleri

Erken çekilmiş dişler için, ancak diğer daimi birinci molarlardan en az biri etkilenmişse BAKH varlığından söz edilebilir. Aksi durumda bu tanıyı koymak mümkün değildir [100].

Hassasiyetin varlığı

Etkilenen dişlerdeki hassasiyet varlığı, hafif tepkiden spontan ağrıya kadar değişkenlik gösterebilir. Ayrıca genellikle bu dişlerde anestezi elde etmek güçtür [100].

EAPD'nin kriterlerine göre BAKH teşhis edilen dişler, Aine sınıflamasına göre [269] defektlerinin seviyeleri 0, 1, 2, 3 ve 4 olacak şekilde derecelendirildi. Bu dereceler şu şekildedir:

Aine sınıflaması

0: Defekt yok.

1: Mine renginde kusur. Açıkça tanımlanmış veya dağınık kenarları olan tek veya çoklu krem rengi, sarı veya kahverengi opasitelerdir. Ayrıca, minenin bir kısmı veya tamamı parlaklığını kaybetmiştir.

2: Hafif yapısal kusurlar. Mine yüzeyi pürüzlü olup, yatay oluklar veya sığ çukurlarla doludur. Hafif opasiteler ve renk değişiklikleri bulunabilir. Ayrıca, minenin bir kısmı veya tamamı parlaklığını kaybetmiştir.

3: Belirgin yapısal kusurlar. Mine yüzeyinin bir kısmı veya tamamı, genişliği değişen büyük dikey çukurlara sahip olan derin yatay oluklarla dolu ve pürüzlüdür. Farklı renklerde büyük opaklıklar veya ciddi renk bozuklukları birlikte görülebilir.

4: Şiddetli yapısal kusurlar. Dişin şekli değişmiştir. Tüberkül tepeleri sivri ve keskin uçlu ve/veya insizal kenarları düzensiz şekilde incelmış ve pürüzlüdür. Mine yüzeyinin incilmesi kolayca saptanabilir ve lezyonların kenarları belirgindir. Lezyon ciddi bir şekilde renksizleşebilir.

3.3.4 Oral semptomlar

Ağız içi muayene sırasında ÇH ile ilişkili olarak apızda görülebilen oral semptomlar da sorgulanmıştır. Bu oral semptomlar rekürrent aftöz stomatit (RAS) (var/yok), fissürlü dil (FD) (var/yok), anguler cheilitis (AC) (var/yok), gecikmiş diş sürmesi (GDS) (var/yok), tükürük bezi fonksiyon bozuklukları (TFB) (var/yok), atrofik glossit (AG) (var/yok), oral liken planus (OLP) (var/yok), diş çürüğü (DÇ) (var/yok) ve oral ülser (OÜ) (var/yok) şeklindedir.

3.3.5 Gastrointestinal semptomlar

Araştırmamız için sorgulanan ÇH ile ilişkili gastrointestinal semptomlar ise; ishal (İSH) (var/yok), abdominal ağrı (AA) (var/yok), kusma (KU) (var/yok), kabızlık (KAB) (var/yok), karında şişlik (KŞ) (var/yok), anoreksia (A) (var/yok), midede gaz (MG) (var/yok) ve düzensiz bağırsak alışkanlığı (DBA) (var/yok) şeklindedir.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Normal dağılım göstermeyen niceliksel parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2009 - Aralık 2019 tarihleri arasında ÇH şüphesiyle başvuran çocuk hastaların kayıtları incelenerek başlanmıştır. Kayıtlarda bu serolojik testlerden (tTG IgA, tTG IgG, AGA IgA, AGA IgG ve EMA IgA) en az birine ait pozitif değerleri bulunan 417 çocuk hasta, Kasım 2021 - Ocak 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Kliniği'ne muayene için çağırılmıştır. Bu çocuklardan 217'si muayene olmak istemediğini belirtmiştir. Aranılan kayıtlı hastalardan 136'sına ise ulaşılabilmiştir. Kayıtlarda telefon numaraları olmayan 8 çocuk hasta ile vefat ettiği öğrenilen 2 hasta da çalışmaya dahil edilememiştir. Toplamda 54 hasta kliniğimize gelip muayene olmayı ve araştırmaya dahil olmayı kabul etmiştir.

Bu çocuklardan 25'i (%46.3) erkek, 29'u (%53.7) kız çocuktur. Çocuklar "BAKH" (n=7), "BAKH+Çölyak" (n=6), "Çölyak" (n=11) ve "Sağlıklı" (n=30) olmak üzere 4 alt grupta incelenmiştir.

Serolojik kan değerlerine ait kayıtlara baktığımızda 54 çocuk hastanın tamamının tTG IgA kan değerine sahip olduğu, sadece 2 tanesinin ek olarak EMA test sonuçlarının olduğu saptanmıştır. Sadece 2 çocuk hastanın EMA kan değerleri var olduğu için, 54 çocuk hasta için istatistiksel analizler tTG IgA kan değerleri açısından incelenerek değerlendirilmiştir.

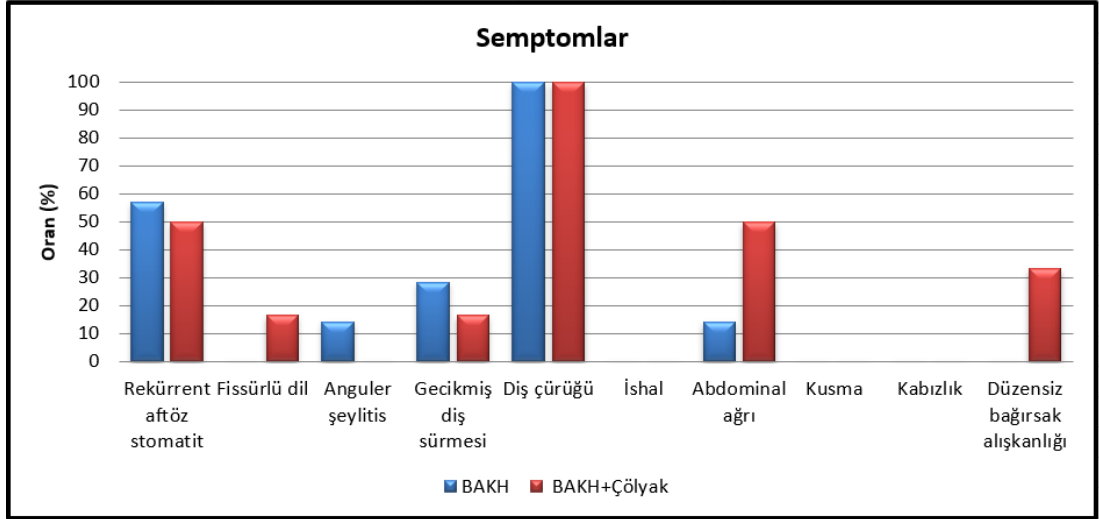
Oral semptomlardan; tükürük bezi fonksiyon bozuklukları, atrofik glossit, oral liken planus ve oral ülser, gastrointestinal semptomlardan ise; karında şişlik, anoreksia ve midede gaz tüm muayene edilen hastalarda "yok" olarak kaydedildiğinden istatistiksel olarak değerlendirmeye dahil edilmemiştir. BAKH lezyonlarının ve ÇH'nin varlığına göre diğer oral ve gastrointestinal semptomlara ait veriler tablo 4.1 üzerinde verilmiştir. Buna göre BAKH grubundaki erkek çocuk oranı (%85.7), BAKH+Çölyak (%33.3) grubundan daha yüksek olmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). BAKH grubunda rekürrent aftöz stomatit görülme oranı %57.1, BAKH+Çölyak grubunda ise %50'dir. BAKH grubunda fissürlü dil görülmezken, BAKH+Çölyak grubunda %16.7 oranında fissürlü dile rastlanmıştır.

BAKH grubunda anguler şeylitis görülme oranı %14.3 iken anguler şeylitis BAKH+Çölyak grubunda bulunmamıştır. BAKH grubunda gecikmiş diş sürmesi %28.6 oranında iken, BAKH+Çölyak grubunda %16.7'dir. BAKH ve BAKH+Çölyak grubundaki tüm çocuklarda diş çürüğü görülmüştür. Abdominal ağrı ise BAKH grubunda %14.3, BAKH+Çölyak grubunda %50 oranında mevcut bulunmuştur. Düzensiz bağırsak alışkanlığı ise sadece BAKH+Çölyak grubunda %33.3 oranında mevcut olup, bu değerler için gruplar aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). BAKH ve BAKH+Çölyak grubundaki hiçbir çocukta ishal, kusma ve kabızlık görülmemiştir. BAKH ve BAKH+Çölyak gruplarının semptomlara göre dağılımları şekil 4.1'de grafik üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 4.1: BAKH ve BAKH+Çölyak gruplarının cinsiyet ve semptomlar açısından değerlendirilmesi

		BAKH (n=7)		BAKH+Çölyak (n=6)	p
		n (%)		n (%)	
Cinsiyet	Erkek	6 (%85,7)		2 (%33,3)	0,103
	Kız	1 (%14,3)		4 (%66,7)	
Semptomlar	Rekürrent aftöz stomatit	4 (%57,1)		3 (%50)	1,000
	Fissürlü dil	0 (%0)		1 (%16,7)	0,462
	Anguler şeylitis	1 (%14,3)		0 (%0)	1,000
	Gecikmiş diş sürmesi	2 (%28,6)		1 (%16,7)	1,000
	Diş çürüğü	7 (%100)		6 (%100)	1,000
	İshal	0 (%0)		0 (%0)	-
	Abdominal ağrı	1 (%14,3)		3 (%50)	0,266
	Kusma	0 (%0)		0 (%0)	-
	Kabızlık	0 (%0)		0 (%0)	-
	Düzensiz bağırsak alışkanlığı	0 (%0)		2 (%33,3)	0,192

Fisher's Exact test



Şekil 4.1: BAKH ve BAKH+Çölyak gruplarının semptomlara göre dağılımları

Hastaların yapılan ağız içi muayene sonuçları tablo 4.2 de tTG IgA değerleri ile beraber sunulmuştur. Çocuklara ait DMFT ve dmft değerleri toplanarak kaydedilmiştir. Ayrıca mine defekti görülen dişler sayı ve defekt derecesi açısından istatistiksel olarak incelenmiştir. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre BAKH ve BAKH+Çölyak grubundaki çocukların DMFT+dmft sayıları, defektli diş sayıları ve bu dişlerin maksimum defekt dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

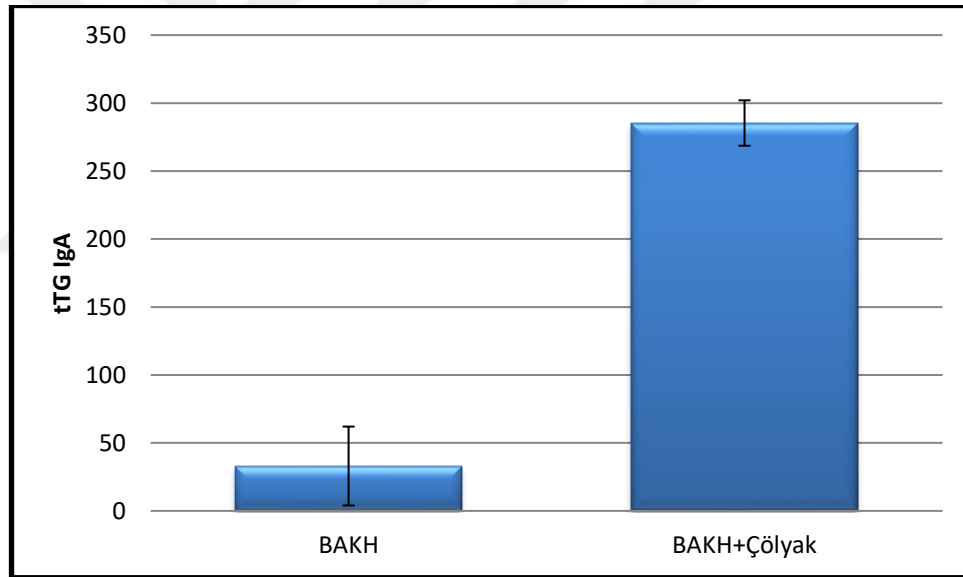
Bununla beraber BAKH+Çölyak grubundaki çocukların tTG IgA düzeyleri, BAKH grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.003$; $p<0.05$). Bu durum şekil 4.2 ile grafik üzerinde de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: BAKH ve BAKH+Çölyak gruplarının tTG IgA, DMFT+dmft, defektli diş sayısı ve maksimum defekt derecesi açısından değerlendirilmesi

	BAKH (n=7)		BAKH+Çölyak (n=6)		p
	Min-Max	Ort±SS (medyan)	Min-Max	Ort±SS (medyan)	
tTG IgA	12-87,1	33±29,03 (20,1)	266-300	285,33±16,71 (289,5)	0,003*
DMFT+dmft	2-12	6±3,32 (5)	5-11	7,17±2,4 (6,5)	0,349
Defektli diş sayısı	1-6	3,71±2,06 (4)	1-4	2,5±1,38 (2,5)	0,244
Maksimum defekt derecesi	1-3	2,29±0,95 (3)	1-3	1,83±0,75 (2)	0,325

Mann Whitney U Test

* $p < 0.05$



Şekil 4.2: BAKH ve BAKH+Çölyak gruplarının tTG IgA serolojik değerlerine göre dağılımı

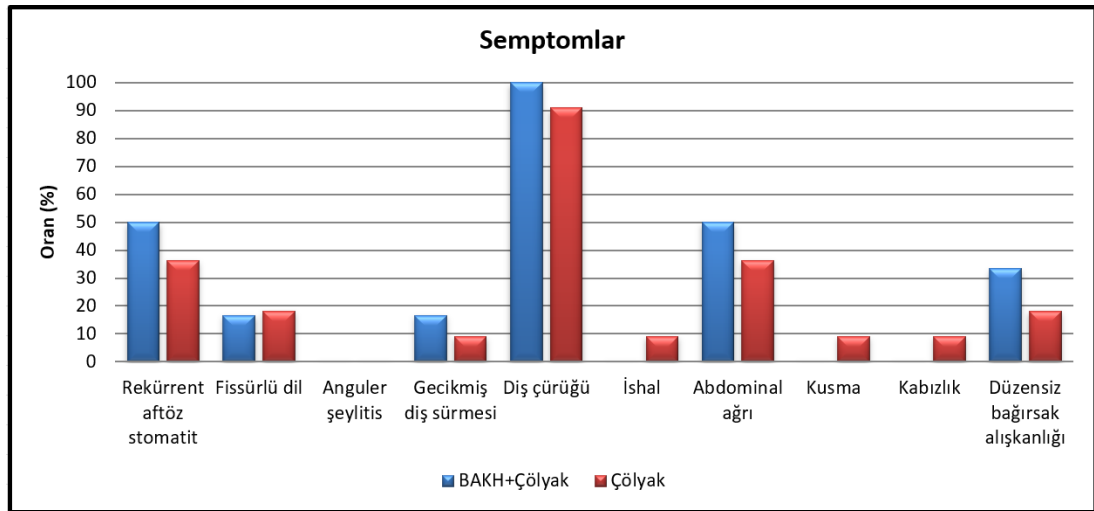
Oral semptomlardan; tükürük bezi fonksiyon bozuklukları, atrofik glossit, oral liken planus ve oral ülser, gastrointestinal semptomlardan ise; karında şişlik, anoreksia ve midede gaz tüm muayene edilen hastalarda “yok” olarak kaydedildiğinden istatistiksel olarak değerlendirmeye dahil edilmemiştir. BAKH lezyonlarının ve ÇH'nın varlığına göre diğer oral ve gastrointestinal semptomlara ait veriler tablo 4.3

üzerinde verilmiştir. Buna göre Çölyak grubundaki kız çocuk oranı (%81.8), BAKH+Çölyak (%66.7) grubundan daha yüksek olmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). BAKH+Çölyak grubunda rekürrent aftöz stomatit görülme oranı %50, Çölyak grubunda %36.4'tür. BAKH+Çölyak grubunda fissürlü dil görülme oranı %16.7, Çölyak grubunda %18.2'dir. BAKH+Çölyak grubunda gecikmiş diş sürmesi görülme oranı %16.7 iken, Çölyak grubunda %9.1'dir. BAKH+Çölyak grubunda diş çürüğü tüm çocuklarda görülürken, Çölyak grubunda %90.9'dur. BAKH+Çölyak grubunda ishal görülmezken, Çölyak grubunda %9.1'dir. Abdominal ağrı ise BAKH+Çölyak grubunda %50, Çölyak grubunda %36.4 oranında mevcut bulunmuştur. BAKH+Çölyak grubunda kusma görülmezken, Çölyak grubunda %9.1 oranında kusmaya rastlanmıştır. BAKH+Çölyak grubunda kabızlık görülmezken, Çölyak grubunda %9.1 oranında kabızlığa rastlanmıştır. BAKH+Çölyak grubunda düzensiz bağırsak alışkanlığı görülme oranı %33.3, Çölyak grubunda %18.2 olup, bu değerler için gruplar aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). BAKH+Çölyak ve Çölyak grubundaki hiçbir çocukta anguler şeylitis görülmemiştir. BAKH+Çölyak ve Çölyak gruplarının semptomlara göre dağılımları şekil 4.3'de grafik üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 4.3: BAKH+Çölyak ve Çölyak gruplarının cinsiyet ve semptomlar açısından değerlendirilmesi

		BAKH+Çölyak (n=6)	Çölyak (n=11)	
		n (%)	n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	2 (%33,3)	2 (%18,2)	0,584
	Kız	4 (%66,7)	9 (%81,8)	
Semptomlar	Rekürrent aftöz stomatit	3 (%50)	4 (%36,4)	0,644
	Fissürlü dil	1 (%16,7)	2 (%18,2)	1,000
	Anguler şeylitis	0 (%0)	0 (%0)	-
	Gecikmiş diş sürmesi	1 (%16,7)	1 (%9,1)	1,000
	Diş çürüğü	6 (%100)	10 (%90,9)	1,000
	İshal	0 (%0)	1 (%9,1)	1,000
	Abdominal ağrı	3 (%50)	4 (%36,4)	0,644
	Kusma	0 (%0)	1 (%9,1)	1,000
	Kabızlık	0 (%0)	1 (%9,1)	1,000
	Düzensiz bağırsak alışkanlığı	2 (%33,3)	2 (%18,2)	0,584

Fisher's Exact test



Şekil 4.3: BAKH+Çölyak ve Çölyak gruplarının semptomlara göre dağılımları

Hastaların yapılan ağız içi muayene sonuçları tablo 4.4'te tTG IgA değerleri ile beraber sunulmuştur. Çocuklara ait DMFT ve dmft değerleri toplanarak kaydedilmiştir. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre BAKH+Çölyak ve Çölyak

grubundaki çocukların tTG IgA düzeyleri ve DMFT+dmft sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.4: BAKH+Çölyak ve Çölyak gruplarının tTG IgA ve DMFT+dmft açısından değerlendirilmesi

	BAKH+Çölyak (n=6)		Çölyak (n=11)		p
	Min-Max	Ort±SS (medyan)	Min-Max	Ort±SS (medyan)	
tTG IgA	266-300	285,33±16,71 (289,5)	12,8-300	231,71±115,31 (300)	0,955
DMFT+dmft	5-11	7,17±2,4 (6,5)	0-20	8,82±6,38 (6)	1,000

Mann Whitney U Test

Oral semptomlardan; tükürük bezi fonksiyon bozuklukları, atrofik glossit, oral liken planus ve oral ülser, gastrointestinal semptomlardan ise; karında şişlik, anoreksia ve midede gaz tüm muayene edilen hastalarda “yok” olarak kaydedildiğinden istatistiksel olarak değerlendirmeye dahil edilmemiştir. BAKH lezyonlarının ve ÇH'nin varlığına göre diğer oral ve gastrointestinal semptomlara ait veriler tablo 4.5 üzerinde verilmiştir. Buna göre Hasta grubundaki kız çocuk oranı (%58.3), Sağlıklı (%50) grubundan daha yüksek olmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Hasta grubunda rekürrent aftöz stomatit görülme oranı %45.8, Sağlıklı grupta %26.7'dir. Hasta grubunda fissürlü dil görülme oranı %12.5, Sağlıklı grupta %13.3'tür. Hasta grubunda anguler şeylitis görülme oranı %4.2 iken , Sağlıklı grupta %13.3 bulunmuştur. Hasta grubunda gecikmiş diş sürmesi %16.7 oranında iken, Sağlıklı grupta %3.3'tür. Hasta grubunda diş çürüğü görülme oranı %95.8, Sağlıklı grupta %83.3'tür. Hasta grubunda ishal görülme oranı %4.2, Sağlıklı grupta %3.3'tür. Hasta grubunda abdominal ağrı %33.3 oranında görülürken, Sağlıklı grupta %23.3 oranında mevcut bulunmuştur. Hasta grubunda kusma görülme oranı %4.2 iken kusma Sağlıklı grupta bulunmamıştır. Sağlıklı grupta kabızlık görülme oranı %23.3, Hasta grupta ise %4.2'dir. Sağlıklı grupta düzensiz bağırsak alışkanlığı %43.3 oranında iken, Hasta grubunda %16.7 oranında mevcut olup, bu değerler için gruplar aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Hasta ve

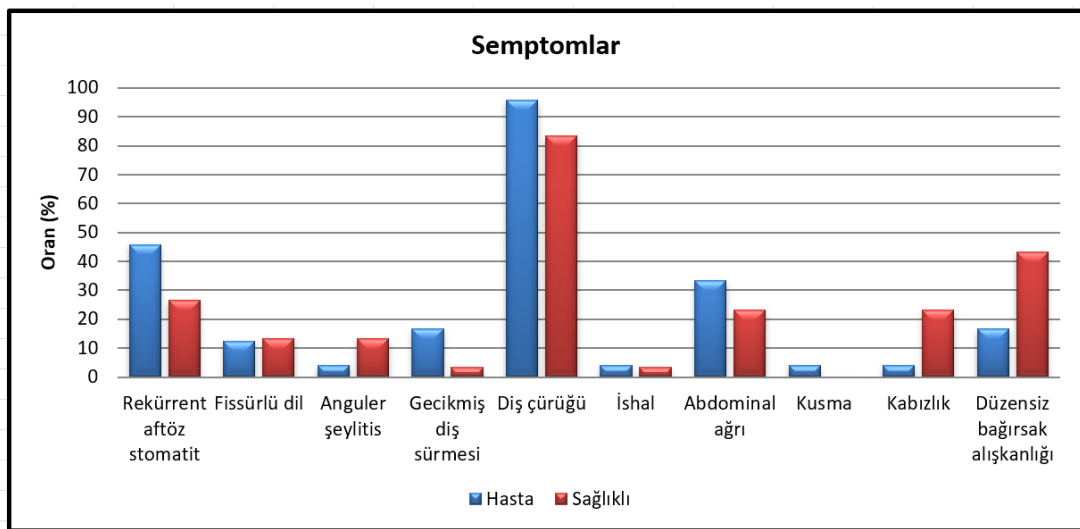
Sağlıklı gruplarının semptomlara göre dağılımları şekil 4.4'te grafik üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Hasta ve Sağlıklı grupların cinsiyet ve semptomlar açısından değerlendirilmesi

		Hasta (n=24) Sağlıklı (n=30)		p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	10 (%41,7)	15 (%50)	¹ 0,737
	Kız	14 (%58,3)	15 (%50)	
Semptomlar	Rekürrent aftöz stomatit	11 (%45,8)	8 (%26,7)	¹ 0,238
	Fissürlü dil	3 (%12,5)	4 (%13,3)	² 1,000
	Anguler şeylitis	1 (%4,2)	4 (%13,3)	² 0,367
	Gecikmiş diş sürmesi	4 (%16,7)	1 (%3,3)	² 0,159
	Diş çürüğü	23 (%95,8)	25 (%83,3)	² 0,210
	İshal	1 (%4,2)	1 (%3,3)	² 1,000
	Abdominal ağrı	8 (%33,3)	7 (%23,3)	¹ 0,610
	Kusma	1 (%4,2)	0 (%0)	² 0,444
	Kabızlık	1 (%4,2)	7 (%23,3)	² 0,063
	Düzensiz bağırsak alışkanlığı	4 (%16,7)	13 (%43,3)	¹ 0,072

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact test



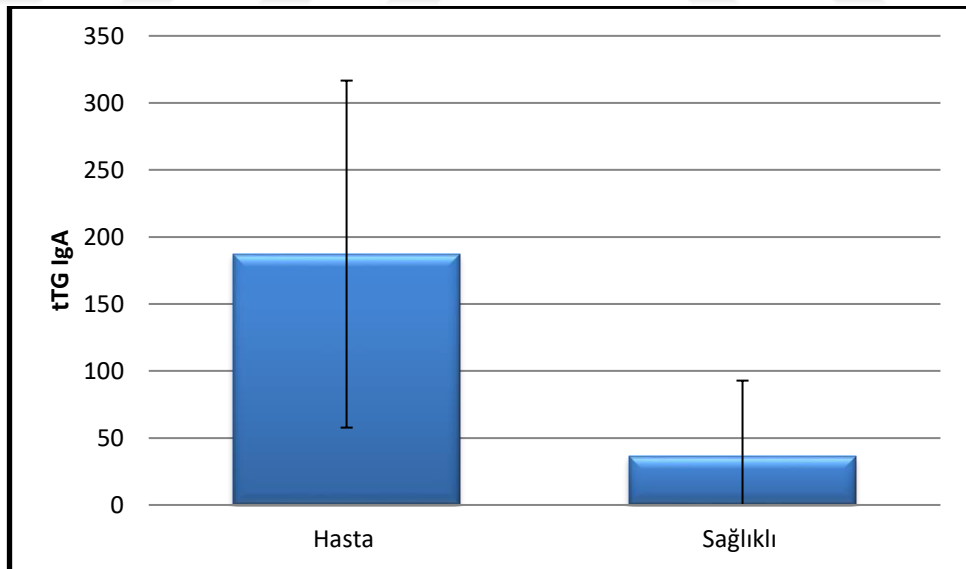
Şekil 4.4: Hasta ve Sağlıklı grupların semptomlara göre dağılımları

Hastaların yapılan ağız içi muayene sonuçları tablo 4.6’da tTG IgA değerleri ile beraber sunulmuştur. Çocuklara ait DMFT ve dmft değerleri toplanarak kaydedilmiştir. Hasta grubundaki çocukların tTG IgA düzeyleri, Sağlıklı grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001; p<0.05). Bu durum şekil 4.5 ile grafik üzerinde de gösterilmiştir. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre Hasta ve Sağlıklı grubundaki çocukların DMFT+dmft sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.6: Hasta ve Sağlıklı gruplarının tTG IgA ve DMFT+dmft açısından değerlendirilmesi

	Hasta (n=24)		Sağlıklı (n=30)		p
	Min-Max	Ort±SS (medyan)	Min-Max	Ort±SS (medyan)	
tTG IgA	12-300	187,16±129,45 (268)	12-300	36,64±56,15 (19)	0,001*
DMFT+dmft	0-20	7,58±4,83 (6)	0-17	6,77±4,82 (6)	0,649

Mann Whitney U Test *p<0.05



Şekil 4.5: Hasta ve Sağlıklı gruplarının tTG IgA serolojik değerlerine göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Gelişimsel mine defektleri; minenin gelişimi sırasında bir yıkım oluşması veya gelişiminin duraksamasıyla ortaya çıkan, normalden daha düşük kalitede mine ile kendini gösteren kalıtsal veya edinsel olabilen defektlerdir [1]. Mine defektleri, bir dişte ya da tüm dişlerde görülebilir ve çocukluk dönemindeki çevresel, genetik veya sistemik faktörlerden köken alabilmektedir [55]. Sistemik hastalıkları olan çocuklarda mine defektlerinin görülme olasılığı sağlıklı olanlara göre daha yüksektir [47].

Büyük azı ve kesici diş hipomineralizasyonu (BAKH), birinci daimi azı dişlerini etkileyen bir tür mine defektidir ve aynı dentisyonun kesici dişlerinde de benzer lezyonlar tabloya eşlik edebilir [10]. Klinik olarak, beyaz, sarı veya kahverengi renkte sınırlı opasiteler ve daha şiddetli vakalarda diş çürüğünün gelişiminin ve diş hassasiyetinin artmasını kolaylaştırabilen sürme sonrası mine yıkımının gözlenmesi ile karakterizedir [118]. BAKH'in nedeni hala belirsizdir ve çalışmalar, defekt ile ilişkili çevresel veya genetik kaynaklı olabilen çok faktörlü bir etiyojolojiyi düşündürmektedir [77, 270]. Ameloblastlar diş etkenlere karşı oldukça hassas olduğundan, minenin olgunlaşma aşamasındaki bozukluklar diş yapılarında kalıcı kusurlara yol açabilir [77]. Birinci daimi azı dişleri uterusda dördüncü ayda gelişmeye başlar, ancak kalsifikasyon doğum zamanına kadar başlamaz. Bu nedenle çevresel bir etkenin özellikle BAKH'a katkıda bulunması için, birinci daimi azı dişlerinde (ve kesici dişlerde) koronal minenin olgunlaşmasının tamamlandığı zamana kadar yani doğumdan yaklaşık 3-5 yaşına kadar meydana gelmesi gerekir [271, 272]. BAKH'in etiyojisini belirleme girişimleri, büyük ölçüde, durumla ilişkili olabilecek çevresel faktörleri kategorize etmeye odaklanmıştır. BAKH ile ilişkili çevresel stres faktörlerinin çoğu yaşamın ilk yılında ortaya çıkıyor gibi görünmektedir [271]. Sistemik incelemeler gebelik sırasındaki komplikasyonlar, düşük doğum ağırlığı, solunum yolu hastalıkları, tekrarlayan ateşler, yaşamın ilk yıllarında antibiyotik kullanımı ve metabolik hastalıklar gibi prenatal, perinatal ve postnatal dönemlerdeki komplikasyonların BAKH ile ilişkili olabileceğini göstermiştir [13, 148, 273].

BAKH etiyojisinde beslenme bozukluğunun da yeri değerlendirilmektedir. Dentin ve semente göre mine gelişimi, beslenme bozukluğuna daha duyarlıdır. Ancak diş oluşumu tamamlandıktan sonra doğrudan bir etkisi bulunmamaktadır [16].

Çölyak hastalığı kronik bir hastalık olup ince bağırsak epitelinde glutene karşı immünolojik yanıt gerçekleşmesi sonucu oluşur [9, 17, 18]. Semptomları genellikle gastrointestinal sistem belirtileri şeklinde kendini gösterir. Çocuklarda kilo kaybını takiben büyüme ve büyüme hızında azalma ile sonuçlanmaktadır. Glutensiz diyetle geçildiğinde bağırsak epiteli normalleşir, semptomlar neredeyse sıfırlanır [23, 24].

Çalışmalarda çölyak hastalarında mine defekti görülme oranları %50-96 arası değişen geniş bir aralıkta saptanmıştır [9, 24, 27, 28]. Defektlerin genellikle simetrik dişlerde olduğu ancak tek bir dişte ya da asimetrik olabildiği de rapor edilmiştir [24, 27, 28]. Çölyak hastalığı semptomlarının, dişlerde mineralizasyon bozukluklarına sebebiyet verdiği düşünülmektedir [17, 27, 28, 179].

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı kişilerde glutene kalıcı duyarlılığın sebep olduğu bir enteropatidir. ÇH'nin klinik belirtileri oldukça değişkendir [32]. Hastalık yaklaşık altı aydan bir yaşına kadar diyetle glutenin girmesiyle kendini gösterir [274]. İshal, yağlı dışkı, kilo kaybı, şişkinlik, gaz, karın ağrısı gibi tipik gastrointestinal semptomlar ve ayrıca anormal karaciğer fonksiyon testleri, demir eksikliği anemisi, kemik hastalığı, cilt bozuklukları gibi ekstraintestinal bulgular da dahil olmak üzere birçok semptomla ortaya çıkabilir [265]. Ek olarak, ağız boşluğunu etkileyen mine defektleri, tekrarlayan aftöz stomatit (RAS), gecikmiş diş sürmesi ve ağız kuruluğu gibi bir dizi ÇH belirtisi de vardır [274]. Genellikle ÇH, glutensiz diyetle bağlı olanlarda iyi seyirli bir hastalıktır [275].

Mine defektlerinin sıklıkla görüldüğü çölyak hastalarının varlığına dayanarak mine defektleri ve ÇH arasındaki ilişki geniş çapta incelenmiş olmasına rağmen, araştırmalarımıza göre mine defektlerinin spesifik bir türü olan BAKH ve ÇH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı yeterli değildir. Biz de araştırmamızda hem bu ikisi arasındaki ilişkiyi inceleyip hem de çölyak hastası çocuklarda BAKH oluşma ihtimalinin fazla olabileceğini öngörerek, bunu erken tespit edebilmek ve farkındalık oluşturarak gerekli tedbirleri önceden almak için bir gösterge olup olmadığını sorgulamak istedik.

ÇH ile ilgili oral belirtiler arasında en sık bahsedilenler mine defektleri, diş çürüğü, tekrarlayan aftöz stomatit (RAS), gecikmiş diş sürmesi, anguler şeylitis, oral liken planus, oral ülser, ağız yanması, ağız kuruluğu, fissürlü dil, atrofik glositis ve coğrafik dildir [276-280]. Bu nedenle araştırmamızda, literatüre uygun olarak

hastalarımızda ÇH ile ilişkili oral bulgular olan RAS, anguler şeylitis, gecikmiş diş sürmesi, ağız kuruluğu, fissürlü dil, atrofik glositis, diş çürüğü, oral liken planus ve oral ülser varlığı sorgulandı ve RAS, anguler şeylitis, gecikmiş diş sürmesi, fissürlü dil ve diş çürüğü varlığı istatistiksel olarak incelendi. Ağız kuruluğu, atrofik glositis, oral liken planus ve oral ülser gibi oral semptomlar hasta takip formlarımıza göre hiçbir hastada gözlenmediğinden istatistiğe dahil edilmemiştir.

RAS en sık görülen mukozal hastalıklardan biridir. Stres, alerjiler, beslenme yetersizlikleri, travma, hormonlar ve enfeksiyöz ajanlar gibi lokal ve sistemik faktörlerin tümü belirli hasta alt gruplarında rol oynamış olsa da RAS'ın nedeni bilinmemektedir [281]. Ağız yaraları Crohn hastalığı, Behçet hastalığında ve ayrıca aile öyküsü olan olgularda da yaygın olduğundan, otoimmünite ve genetik faktörlerdeki rahatsızlıkların söz konusu olması muhtemeldir [282].

ÇH'de RAS prevalansı bir çalışmadan diğerine büyük ölçüde değişmektedir ancak çok sayıda çalışma, RAS'ın ÇH'li çocuklarda, sağlıklılara göre daha sık olduğunu göstermiştir [283-287]. Ertekin ve ark.'nın çalışmasında çölyak hastalarının %48,1'inde, kontrol grubunun %5'inde RAS'a rastlanmıştır [288]. 2015 yılında Cantekin ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, 35 ÇH'li çocuk 25 kontrolle karşılaştırılmış ve RAS ÇH'li çocuklarda %44 yaygınlık göstermiştir [285]. 2017 yılındaki bir meta analizde çölyak hastaları ile sağlıklı kontrol arasında RAS varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. RAS 1683 çölyak hastasının 420'sinde (%25) varken, 2162 sağlıklı kontrolün sadece 232'sinde (%11) vardır. Sadece çocuklar dikkate alınarak 1129 çölyak hastası ve 1408 sağlıklı birey incelenmiştir. 1129 çölyak hastasında 686'sında (%46) RAS varken, 1408 sağlıklı kontrolde sadece 118'inde (%8) RAS vardır [289]. Campisi ve ark.'nın 269 çölyak hastası, 575 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada RAS oranları sırayla %22,7 ye %7,1 bulunmuştur [290].

Bucci ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada ÇH grubunda 24/72 (%33,3) ve kontrol grubunda 38/162 (%23,4) RAS tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir. Fakat şu fark edilmiştir ki, çölyak hastalarının %33,3'ündeki RAS mevcudiyetinde, bu hastaların %58,3'ü aft başlangıcı ile gluten içeren diyet arasında güçlü bir ilişki göstermiştir. Ayrıca glutensiz bir diyetle, RAS'lı çölyak hastalarının %31,5'i artık aftöz ülserlerden etkilenmezken, %6,5'inde güçlü bir

iyileşme görülmüştür. Bu nedenle, çölyak hastalarının en az 1/3'ü için, aftöz ülserlerin nüksetmesinin diyetle gluten varlığından etkilendiği ve ÇH ile RAS arasındaki korelasyon hipotezini desteklediği görülmektedir [291]. Aynı şekilde Maini ve meslektaşları, 1 yıllık glutensiz diyetten sonra ÇH vakalarında RAS açısından belirgin bir iyileşme gözlemlemişlerdir. Ayrıca, gluten içeren bir diyetle geçişi olan hastaların 9/10'unda RAS nüksü tespit edilmiştir [11].

Araştırmamızda çölyak hastalarında RAS görülme oranı %41,1 bulunmuşken, çölyak hastası olmayanlarda %32,4 bulunmuştur. Çölyak hastalarında RAS'a daha sık rastlandığı tespit edilmiş ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. RAS ile ilgili verilerin toplanması, çocuklar ve bazen ebeveynleri tarafından doldurulan bir form ile tamamen bildirim amaçlıydı ve bu, sonuçların güvenilirliğini azaltmış olabilir. ÇH'deki RAS'ın klinik özelliği, katı ve iyi takip edilen glutensiz bir diyetin başlatılmasından sonra gerilemesidir [290]. Ayrıca, çalışmamızda ebeveynler hastalığın teşhis edildiği ilk zamanlar ve öncesinde RAS'ın daha sık görüldüğünü, diyetle başladıktan sonra nüks sıklığında bir azalma olduğunu dile getirmiştir.

Zoumpoulakis ve ark.'nın yaptıkları 45 çölyak hastası ve 45 sağlıklı bireyden oluşan bir çalışmada, ÇH deneklerinin yalnızca %6,7'sinde fissürlü dil saptanıp kontrol grubundaki hiç kimsede dil belirtilerinin herhangi bir türü gözlenmediğinden iki grup arasında ÇH ile ilişkili dil belirtilerinde anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır [292]. Bu bulgu, çölyak hastaları ve sağlıklı kişilerin karşılaştırıldığı ve %3-4 arasında atrofik glossitis bildiren Costacurta'nın sonuçlarıyla uyumludur [293]. Diğer bazı çalışmalarda ise yazarlar ÇH deneklerinde bu dil belirtilerinin istatistiksel olarak daha yüksek prevalansını bulmuşlardır [284, 294, 295]. Araştırmamızda çölyak hastalarında fissürlü dil oranı %17,6 iken, çölyak hastası olmayanlarda %10,8 bulunmuştur. Çölyak hastalarında oranın yüksek olmasına karşın iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Kanada'da yapılan bir çalışmada çölyak hastalarının %29,68'inde atrofik glossitis gözlemlendiği belirtilmiştir [296]. Bu hastalarda atrofik glossitisin gözlenmesinin kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak, en önemli sebeplerinin tedavi edilmemiş çölyak hastalarında malabsorbsiyon sonucunda gelişen vitamin B12, folik asit, demir eksikliği nedeniyle oluşabileceği düşünülmektedir. Bunların yanı sıra kandida ve tükürük

akışının azalması da oluşumunda etkilidir [182, 297]. Yaptığımız çalışmada, çalışmaya dahil olan kişilerde atrofik glossitis değerlendirilmiş olup, hiçbir hastada bu semptomun olmadığı saptanmıştır.

Bramanti ve ark.'nın yaptıkları çalışmada çölyak hastalarında %6, sağlıklı kontrol grubunda ise %3,7 oranında anguler şelitosis saptanmıştır [295]. Anguler şelitosis ile ilgili bildirilen etiyolojik faktörler; enfeksiyon, aşırı karbonhidrat tüketimi, uzun süreli antibiyotik kullanımı, demir ve vitamin eksikliğidir [298]. Araştırmamızdaki hiçbir hastada anguler şelitosis saptanmamıştır.

Çölyak hastalarında diş yaşı değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmalarda, diş yaşının kronolojik yaşa göre gecikmesi durumunun ortalama prevalansı %20-27 olarak bulunmuş ancak tartışmalıdır [293, 299, 300]. Bu durumun bu hastalarda tipik belirti olan gelişim geriliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [300]. Bu bilginin aksine Moreau ve ark.'nın yaptıkları 28 çölyak hastası ve 59 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmada, oral belirtilerle ilgili olarak çölyak hastası çocukların hiçbirinde diş sürmesinde gecikme gözlenmemişken, kontrol grubunda %3,57 oranında diş sürmesinde gecikme görülmüştür. Diş sürmesinde gecikme prevalansı için anlamlı bir fark kaydedilmemiştir [301]. Bu araştırmaya benzer şekilde bizim araştırmamızda da gecikmiş diş sürmesi çölyak olmayanlarda, çölyak hastalarına kıyasla daha fazla saptanmıştır. Oranlar çölyak hastalarında %8,1, çölyak olmayanlarda ise %11,7 olarak bulunup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diş sürmesindeki gecikmenin değerlendirilmesi zor olup, güvenilir değerlendirme için sık diş takibi gerekmektedir. Çalışmamızda çocuklar hastanede diş hekimi tarafından sadece bir kez muayene edilmiştir. Gecikmiş diş sürmesi bu nedenle öncelikle ebeveyn raporları ve muayene sırasındaki değerlendirme temelinde kaydedilmiştir. Sonuçlarımızda iki popülasyon arasında anlamlı bir fark bulunmaması bu nedenden kaynaklanabilir. Literatürde gecikmiş diş sürmesi, mine defekti ve RAS'a göre daha az çalışılmaktadır.

Araştırmamızda ağız kuruluğu, oral liken planus ve oral ülser hiçbir hastada saptanmadığından, istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir. Bu semptomlarla alakalı yapılmış olan Lahteenoja ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada, oral mukoza lezyonlarının oranı çölyak hastalarında %55 iken, kontrol grubundaki %23 bulunmuştur [296]. Touran ve ark.'nın çalışmasında ise dental olmayan oral

bulgularından sadece ağız kuruluğunun kontrol grubuna göre ÇH'li çocuklarda daha sık olduğu bulunmuştur [283].

Yaptığımız çalışmada şu andaki oral semptomlar sorgulanmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. Bunun sebebinin çölyak hastaların tanılarının konmasının üzerinden uzun zaman geçmiş olmasına ve yıllardır glutensiz diyetlerine uyduklarından dolayı semptomlarının kaybolmuş ya da hafiflemiş olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çölyak hastalarının çoğu, bu semptomların biri ya da birkaçını ÇH tanısı konmadan önce yaşadıklarını belirtmişlerdir. Ancak üzerinden uzun yıllar geçtiğinden dolayı semptomların sorgulanıp veri olarak kaydedilmesinin güvenilir olmadığı tarafımızca düşünülerek kaydedilmemiştir.

ÇH'nin klasik formunda, 6–24 aylık çocuklarda diyete glutenin girmesiyle gastrointestinal semptomlar başlamaktadır. Süt çocukları ve küçük çocuklarda tipik olarak kronik ishal, karın ağrısı, anoreksia, karın şişliği, abdominal ağrı, kilo alım yetersizliği veya kilo kaybı ve kusma yakınmaları gözlenmektedir [32]. Altuntaş ve ark. yaptıkları bir çalışmada, çocuklarda kronik ishal etiyolojisinde en sık nedenin ÇH (%30) olduğunu saptamışlardır [302]. Rashid ve ark. en sık semptomun karın ağrısı olduğunu, bunu ishal, kusma ve kabızlığın izlediğini bulmuşlardır [303]. Kuloğlu ve ark. ise en sık semptomun ishal olduğunu, bunu karın ağrısı, karın şişliği ve kusmanın izlediğini bildirmiştir [304]. El-Hodhod ve ark.'nın çalışmasında ÇH olan çocuklarda yüksek oranda kusma, ishal, kabızlık, karın ağrısı ve gaz görülmesine rağmen; bu semptomların, ÇH olmayan hastalardakilerden önemli ölçüde farklı olmadığını saptamışlardır [234].

Araştırmamızda karında şişlik, anoreksia ve midede gaz hiçbir hastada gözlenmediğinden istatistiksel olarak incelenmemiştir. Çölyak hastalarında ve çölyak hastası olmayanlarda semptomlar sırasıyla, ishal için %5,8'e kıyasla %2,7, karın ağrısı için %41,1'e kıyasla %21,6, kusma için %5,8'e kıyasla %0, kabızlık için %5,8'e kıyasla %18,9 ve düzensiz bağırsak alışkanlığı için %23,5'e kıyasla %35,1 oranlarında bulunmuştur. İstatistiksel sonuçlar gruplar arasında anlamlı çıkmamıştır ama ishal, karın ağrısı ve kusma çölyak hastalarında fazla bulunurken, kabızlık ve düzensiz bağırsak alışkanlığı çölyak olmayan kişilerde daha fazla bulunmuştur.

ÇH'nin gastrointestinal semptomlarının sıklığına ilişkin bildirilen değişken sonuçları popülasyon homojenliği, diyet, çevresel ve genetik faktörlerdeki farklılıklar açıklayabilir. Biz de bu değişkenliğin oral semptomlardakine benzer şekilde tanılarının konmasının üzerinden uzun zaman geçmiş olması ve yıllardır glütensiz diyetlerine uyduklarından dolayı semptomlarının hafiflemiş olması sonucunda olduğunu düşünmekteyiz. Yine aynı şekilde çölyak hastaları bu semptomların biri ya da birkaçını ÇH tanısı konmadan önce sıklıkla yaşadıklarını ve doktora gitme sebeplerinin bunlar olduğunu belirtmişlerdir. Diyetlerine uydukları sürece bu semptomları neredeyse hiç yaşamadıklarını da eklemişlerdir. Bu varsayımımıza paralel olarak çölyak hastalarında oral ve gastrointestinal semptomların varlığını analiz etmenin zorluğunu, semptomların sıklığını azaltabilen glütensiz bir diyetle ilgili olduğunu söyleyen birçok çalışma mevcuttur [291, 294].

Çölyak hastalarında diş çürüğü prevalansı çalışmalar arası farklılık göstermektedir. Zoumpoulakis ve ark.'nın yaptıkları 45 çölyak hastası ve 45 sağlıklı bireyden oluşan bir çalışmada, ÇH grubundaki çürük indeksleri biraz daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında DMFT/dmft açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar kaydedilmemiştir [292]. Diğer birkaç çalışma da hiçbir farklılık olmadığını bildirmiştir [295, 305].

Priovolou ve ark. yaptıkları çalışmada, ÇH'nin kalıcı dişlerde diş çürüğü riskini artırmadığı sonucuna varmışlardır [306]. Bıçak ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, çölyak hastalarının DMFT değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır [299]. Benzer şekilde çölyak hastalarında daha düşük çürük indeksleri bulan birçok çalışma mevcuttur [306-310]. Araştırmacılar bu hastalarda uygulanan kontrollü diyetin ve daha az karyojenik gıda tüketiminin çürük prevalansının düşük olmasını açıkladığını düşünmektedirler [182, 306]. Bu çalışmaların aksine Touran ve ark.'nın bir çalışmasında 65 çölyak hastası 60 sağlıklı hasta ile karşılaştırılmış, diş çürükleri DMFT/dmft değeri olarak kaydedilmiştir. ÇH'li çocuklarda DMFT/dmft skorları anlamlı derecede fazla bulunmuştur [283]. Yine aynı şekilde Costacurta ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, diş çürükleri ile ilgili olarak, çölyak hastaları sağlıklı deneklerden daha yüksek çürük indekslerine sahiptir.

Araştırmamızda DMFT/dmft değer ortalamaları çölyak hastalarında 6,1 bulunmuşken, çölyak olmayan hastalarda 5,8 olarak saptanmıştır. Çölyak hastalarında

skor yüksek bulunsa dahi sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum hasta sayısının azlığı ile ilişkili olarak diş çürüğüne bağlı ortaya çıkan sonuçların geçerliliğini kısıtlamaktadır.

Çölyak hastalarında çürük artışı ÇH'nin bir belirtisi değildir, ancak bu yüksek frekansın bir açıklaması hipoplazik minenin kırılabilirliği, tükürük konsantrasyonundaki değişiklikler ve tükürük akışındaki azalma gibi risk faktörlerinin bir arada bulunmasının olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, hastalığın aktif evresinde ve glutensiz diyet ile birlikte meydana gelen tükürük akışının azalması, ağız kuruluğu ve dilde yanma hissine sebep olarak ağzın koruyucu faktörlerinde değişikliklere sebep olur ve oral mukozal enfeksiyon riskini ve diş çürükleri artırabilir [293]. Araştırmamızda takipli çölyak hastalarının yüksek DMFT/dmft oranlarına sahip olmasının hastalığın genel bir ağız içi bulgusu olduğu değil yetersiz fırçalama alışkanlığının sonucu olduğu düşünülmektedir. Ağız kuruluğu semptomu hiçbir hastada bulunmamaktadır. Tüm bu nedenler düşünüldüğünde çölyak hastaları, profesyonel ağız hijyeni, evde ağız hijyeni için motivasyon-eğitim, topikal florür uygulaması açısından bilgilendirmeyi içeren bir koruyucu diş programına dahil edilmelidir. Bunun yanı sıra, defektli minenin çürük veya kırıklarının varlığında, doğrudan veya dolaylı konservatif restorasyonlar kullanılarak terapötik eylemler gerçekleştirilmelidir.

ÇH'de diş minesinin kusurlarının oluşum mekanizması tam olarak açık değildir [274]. Mine yapısındaki kusurlar prenatal, perinatal ve postnatal evrelerde gelişebilir ve diş kronunun oluşumu sırasında etiyolojik faktörün mevcut olduğu süreye, yoğunluğa ve periyoda bağlıdır [311]. ÇH'de mine kusurlarına yol açan mekanizma, beslenme, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü dahil edildiğinde tam olarak anlaşılabilir. Malabsorpsiyonun neden olduğu beslenme eksikliğinin ,özellikle hipokalseminin, amelogenez sürecini bozabileceği düşünülmektedir [180]. El-Hodhod ve ark.'nın çalışmasında mine defekti olan hastalarda daha düşük serum kalsiyum düzeyi ÇH'nin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmişken [234], Avşar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise kalsiyum seviyeleri ile arasında böyle bir ilişki bulunmamıştır [308]. Başka bir hipotez, amelogenezdeki bozukluğun ortaya çıkmasının otoimmün mekanizmalarla ilişkili olduğunu öne sürer [312-314]. Mine üretiminde 6 ay ile 7 yıl arasında gluten kaynaklı immün aracılı bir süreç meydana gelebilir ve bu da defektli mine oluşumuna neden olur [182, 294, 315]. Son olarak, bu dental anomalilerin HLA

antijeni DR3 ile önemli derecede ilişkili olduğu ve genetik bir nedene işaret ettiği bulunmuştur [7, 28, 182, 284, 294, 307].

Ek gıdaya başlangıç yaşının 6 ay civarı olduğu düşünülürse, ÇH varlığında daimi keser ve azı dişlerin kalsifikasyonlarının etkilenme riskleri oldukça fazladır. Aynı zamanda, teşhis edilmemiş bir ÇH varlığıyla ortaya çıkan malabsorpsiyon ve devam eden gastrointestinal problemler küçük azılarda da hasarın görülmesine sebep olabilir. BAKH lezyonlarının küçük azıları da etkileyebildiği ancak lezyonların daha az görülmesinin nedeninin, bu dişlerin kalsifiye olduğu dönem sırasında hastalığın zaten teşhis edildiği ve emilim bozukluğunun düzeldiği döneme denk gelmesinin olduğu düşünülmektedir [28, 89]. Daimi dişlerin kronları ,üçüncü büyük azı dişi hariç, yaşamın ilk 7 yılında gelişir ve minede gelişimsel kusurlara neden olabilecek bozuklukların beslenme veya immünolojik olduğu düşünülmektedir [269]. ÇH'nin mine üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, hastalarda daha çok daimi dişlerde olmak üzere mine defektlerinin sıklıkla gözlendiği ve 7 yaşından önce ÇH semptomlarının görüldüğü hastalarda mine defektlerinin daha fazla saptandığı rapor edilmiştir [9, 182, 308, 309]. Mine defektlerinin, ÇH'li çocuk ve erişkinlerde genel popülasyona göre daha sık görüldüğü ve gastrointestinal semptomların yokluğunda da ortaya çıkabileceği bildirilmektedir [269].

ÇH'li çocuklarda mine defektlerinin prevalansı, vakaların %38 ila %96'sında bildirilmiştir. Birçok çalışma çölyak hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha yaygın olduğunu göstermişken [7, 305, 306, 308], bazıları ÇH'de daha yaygın olduğunu bulamamışlardır [9, 293].

Paez ve ark. kontrollerin %53,3'üne karşılık çölyaklı çocukların %83,3'ünde mine defekti saptamışlardır [307]. Benzer şekilde ÇH'li 27 çocuk ve 27 sağlıklı denek içeren başka bir çalışmada Priovolou ve ark. mine defektlerinin çölyak hastası çocuklarda %83,3, sağlıklı çocuklarda ise %50 oranında olduğunu bulmuşlardır [306]. Touran ve arkadaşlarının 65 çölyak hastası ile 60 sağlıklı hastayı karşılaştırdıkları bir çalışmada, ÇH'li çocuklarda mine defektleri anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Cinsiyetin prevalansta bir etkisine rastlanmamıştır [283]. Zoumpoulakis ve ark. yaptıkları 45 çölyak hastası ve 45 sağlıklı bireyden oluşan bir çalışmada, ÇH grubundan 29 (%64,4) ve kontrol grubundan 11 (%24,46) olguda mine defekti gözlenmiş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [292]. Wierink ve

ark.'nın 53 çölyak hastasını 28 sağlıklı çocukla karşılaştırdıkları çalışmalarında, çölyak hastalarının %55'inde, sağlıklı çocukların ise %18'inde mine defektleri gözlemlendiğini belirtmişlerdir [7]. Ertekin ve ark.'nın çalışmasında da çölyak hastalarının %53,1'inde, kontrollerin ise %25'inde mine defektleri saptanmıştır. Çölyak hastalarında defekt sayısı fazladır ama sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [288]. Benzer şekilde Cheng ve ark. ÇH ile mine defektlerinin ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, çölyak hastalarının %51'inde, sağlıklı kontrol grubunun ise %30'unda mine defekti bulunduğunu belirtmişlerdir [316]. Avşar ve ark. 64 çölyak hastası çocuğun %42,2'sinde, aynı sayıdaki sağlıklı kontrol grubunun ise %9,4'ünde mine defekti bulunduğunu rapor etmişlerdir [308]. Majorana ve ark.'nın ÇH'li bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla mine defekti prevalansı üzerine yaptıkları araştırmada, sağlıklı gruptaki %5,6'ya kıyasla, çölyak hastalarının %46,4'ünde mine defekti olduğunu bulmuşlardır [317]. 2017 yılındaki meta analize 2636 çölyak hastası ve 10074 sağlıklı denek dahil edilmiştir. Çölyak hastaları ile sağlıklı kontroller arasında mine defekti varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir.

2636 çölyak hastasında 1083 birey (%41) mine defektlerinden etkilenen en az bir dişe sahipken, 10074 sağlıklı kontrolde 564 (%6) birey mine defektlerinden etkilenen en az bir dişe sahiptir. Sadece çocuklar dikkate alınarak 1490 çölyak hastası ve 2318 sağlıklı birey incelenmiştir. 1490 çölyak hastasında 686'sında (%46) en az bir diş mine defektlerinden etkilenirken, 2318 sağlıklı kontrolde sadece 332'sinde (%14) mine defektlerinden etkilenen en az bir diş vardır [289]. Toplam 2840 çölyak hastasını kapsayan, karışık dişlenmeden 2 çalışmanın, daimi dişlenmeden ise 11 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta analizde, %50 oranında mine defekti prevalansı ortaya konmuştur. Beslenme, immünolojik ve/veya genetik faktörlerin defekt oluşumu için ön koşullar olduğu düşünülse de ÇH ile bu ilişkinin tam mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Bu meta-analiz, mine defekti ile arasında anlamlı bir ilişki bulunan çölyak hastalarında sağlıklı insanlara kıyasla daha yüksek bir mine defekt prevalansı olduğunu göstermiştir [318]. Farklı karşılaştırmalı çalışmalar da bu sonuçları doğrulamıştır [285, 286, 305]. Ancak Procaccini ve ark.'nın ÇH'li çalışma popülasyonunda mine defekt prevalansının kontrol grubuna göre daha yüksek olmadığını saptamaları gibi, ikisi arasında birlikteliğin bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur ve olası birlikteliğin nedeni tartışmalıdır [284, 319].

ÇH olan katılımcılarda mine defekti varlığını değerlendiren çalışmaların çoğunda kullanılan sınıflandırma, Aine [269] tarafından önerilen ve defektin klinik yönünün 0 ile 4 arasında değişen şiddet derecelerinde inceleyen sınıflandırmadır (0:kusur yok, 1:mine renginde kusurlar, 2:hafif yapısal kusurlar, 3:belirgin yapısal kusurlar, 4:ciddi yapısal kusurlar).

Campisi ve ark. mine defektlerinin ciddiyetini Aine kriterlerine göre değerlendirmiş ve %87 oranında “Derece 1”, %11 oranında “Derece 2” ve %2 oranında “Derece 4” bulmuşlardır [290]. Mina ve ark. çalışmalarında, ÇH hastalarında mine defektlerinin %86’sını “Derece 1” ve %14’ünü “Derece 2” bulmuşlardır [320]. Moreau ve ark. yaptıkları çalışmada, çölyak hastası 28 çocukta mine defekti oranını %67,86 olarak kaydetmişken, kontrol grubundaki 58 çocukta %33,9 olarak rapor etmiştir. Bu açıdan iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Mine defektleri Aine sınıflamasına göre sınıflandırılmış olup çölyak hastası çocukların %67,86’sında “Derece 1”, %7,14’ünde “Derece 2”, %3,57’sinde “Derece 3” mine kusurları saptanmış, “Derece 4” ise gözlenmemiştir. Kontrol grubunda ise sadece %32,14 oranında “Derece 1” kusur gözlenmiştir. Bunun sonucunda, ÇH grubundaki mine defekti, kontrol grubuna göre daha şiddetli bulunmuştur [301]. Bu çalışmalar gibi daha birçok çalışmada, çölyak hastalarında “Derece 1” defekt prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır [268, 286, 291, 299, 308, 321-323]. Bizim çalışmamızın sonucuna göre de BAKH lezyonu olan çölyak hastalarında “Derece 1” şiddetindeki defektlere %66,7 oranında rastlanarak en yaygın lezyon olarak tespit edilmiştir. “Derece 2” şiddetindeki defektlere %26,7 oranında, “Derece 3” şiddetindeki defektlere %6,6 oranında rastlanmış olup, “Defekt 4” şiddetindeki defekt gözlenmemiştir.

ÇH'deki mine defektlerinin ciddiyet derecesini hangi faktörlerin etkilediği belirsizdir [324]. “Derece 1-2” mine defektleri olan hastaların, hastalığı erken yaşta (mine oluşumu esnasında) klinik olarak hafif bir biçimde geçirmiş olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda klinik semptomlar, kalıcı dişlerdeki mine kusurlarının derecesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir: semptomlar ne kadar yoğunsa, mine kusurları o kadar şiddetli gözlenmektedir [313].

Mine defekti ve ÇH arasındaki ilişki günümüze kadar çokça araştırılmış olsa bile, gözlemlediğimize göre BAKH ve ÇH arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli çalışma yoktur. 40 çölyak hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada, total

BAKH oranı %12,5 olarak bulunmuştur. BAKH ve ÇH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ve BAKH görülme oranının hastalığı olan bireylerde, hastalığı olmayan katılımcılara kıyasla 4,75 kat fazla olduğu saptanmıştır [325]. Bizim çalışmamızda ise toplamda 54 hastanın 13 (%24)'ünün BAKH'tan etkilenmiş olduğu ve BAKH görülme oranının hastalığı olan bireylerde (%35,3) hastalığı olmayan katılımcılara (%19) kıyasla 1,85 kat fazla olduğu saptanmıştır.

ÇH'de tanının erken konup tedavisine bir an önce başlanması oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir [326, 327]. ÇH'nin erken teşhisinin, mine defekt prevalansını düşürdüğü belirtilmiştir [28]. Etkilenen dişlerde henüz yıkım oluşmamışken teşhis edilen BAKH vakalarında remineralizasyon yoluyla dişlerin sağlık durumunu düzeltmek ya da idame etmeye çalışmak mümkündür. Bu sebeple BAKH lezyonlarının erken teşhisi ve gerekli önlemlerin alınması bu çocuklarda, ağız-diş sağlığının korunmasında büyük önem taşımaktadır. Literatürde etiolojisi hala net olmayan bu lezyonların, sadece radyolojik görüntüleme ile teşhisi oldukça nadir olabildiği için, bu dişler sürmeden önce BAKH lezyonlarından haberdar olmak her zaman mümkün olamamaktadır. Genellikle teşhis için geç kalınmış BAKH lezyonlarının sebep olduğu ağrılı diş tedavileri ile kliniğe yapılan başvurularda hem çocuklarda kötü bir ağız-diş sağlığı hem de artan bir klinik iş yükü ve mali sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca ağız-diş sağlığı iyi olmayan çocuklarda yaşam kalitesinin de düştüğü gösterilmiştir [35]. Yapılan bir çalışmada, sınırlı opasitelerin baskın olduğu okul çocuklarının yaşam kalitesi üzerinde BAKH'in olumsuz bir etkisi olduğunu ve daha az şiddetli olduğu düşünülen yaralanmaların bile önleyici ve/veya terapötik stratejilere dahil edilmesi gerektiğini göstermiştir [328]. Tüm bunlar düşünüldüğünde çölyak hastaları diş problemleri açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmeli, hastalar, aileleri ve çocuk doktorları arasında bu konudaki farkındalık artırılmalı ve bu hastalar tıp doktorları tarafından sistematik bir diş muayenesi yapmak adına diş hekimlerine yönlendirilmelilerdir. Böylelikle ileride klinik prognozu iyi olmama ihtimali yüksek olan BAKH lezyonlu daimi dişlere erken müdahale şansı doğacaktır.

ÇH tanısı ilk serolojik testler ile konur ve daha sonra duodenal biyopsilerin histopatolojik incelemesi ile doğrulanır [275]. ÇH tanısı için oldukça spesifik serolojik testlerin gerekli olduğu iyi bilinmektedir [329]. EMA IgA ve tTG IgA'nın AGA IgA'dan daha yüksek tanısal performansa sahip olduğu gösterildiğinde, bu 3 serolojik testi aynı anda gerçekleştirmenin faydası yeniden düşünülmüştür [32, 330, 331]. EMA

IgA ve tTG IgA, çölyak hastalarını belirlemek için büyük ölçüde duyarlı (%88-100) ve spesifik (%95-99) testlerdir [330, 332, 333]. AGA IgA kullanımını artık önerilmemektedir [32, 334]. ÇH tanısı için altın standart ise ince bağırsak biyopsisidir [32]. Tüm yaş grupları için serolojik antikor seviyeleri ile ince bağırsak lezyonunun şiddeti arasında güçlü bir pozitif korelasyon tanımlanmıştır [335-337].

Gliadin, buğdayın totalinin gluten olarak adlandırıldığı proteinlerinin major komponentidir [255]. Anti gliadin antikorları (AGA)'nın özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür [227]. Gastrointestinal inflamasyon durumunda ya da normal bireylerde de pozitif çıkabildiğinden tarama amaçlı kullanımı önerilmez [227, 257]. ESPGHAN'ın son rehberinde de artık bahsedilmemektedir [258]. Ancak hastalık durumunda ilk ortaya çıkan antikor olması sebebiyle 2 yaş altındaki çocuklarda kullanımı tanı amacıyla önemli olabilir [227].

EMA antikorları, düz kası çevreleyen bağ doku elemanı olan endomisyuma bağlanır [254]. Tanıda en yüksek özgüllüğe sahip olan serolojik test anti endomisyum antikor (EMA)'dur. Hem IgA hem IgG antikorları tanıda faydalıdır. IgA antikor, total IgA seviyesi normal bireylerde oldukça spesifiktir. Total IgA seviyesi düşük olan bireylerde IgG antikor taraması daha faydalıdır [254]. Fakat hem maliyet yüksekliği hem de teknik hassasiyetinden kaynaklı özel laboratuvar gerektirmesinden dolayı rutin kullanımı önerilmemektedir. Bazı belirsiz tanı durumlarında doğrulayıcı test olarak kullanılmalıdır [34, 259]. Glütensiz diyet ile 6 ay içinde antikor seviyeleri düşer [254]. Anti doku transglutaminaz (tTG) gibi değeri hasar derecesiyle doğru orantılıdır ve 2 yaş altında yanlış negatif çıkabilir [227, 260].

Gliadin peptitleri tTG ile deaminasyona uğramaktadır. Bu deaminasyona uğramış gliadin peptitlerine karşı deamide gliadin peptit (DGP) antikorları üretilir [30]. Deamide gliadin peptit (DGP), ÇH teşhis ve takibinde incelenen nispeten yeni bir serolojik test sayılabilir [259]. Çalışmalarda bu testin yüksek tanısal değere sahip olduğunu rapor etmiştir [261]. Özellikle IgG sınıf antikorlarının, 2 yaş altı hastalarda diğer serolojik testlere nazaran tanısal özelliğinin daha iyi olduğu düşünülmektedir [261, 262]. Bu sebeple diğer serolojik testlerin negatif çıktığı ama ÇH açısından ciddi şüpheli 2 yaş altı hastalar için ek tetkik olarak kullanılabilen öngörülmektedir [34]. Son zamanlarda DGP ve tTG antikorlarının tek bir testte birleştirilmesi gündemdedir [261].

Doku transglutaminaz, bağ doku ile gliadini çapraz bağlayan, kalsiyumdan zengin bir enzimdir. Doku hasarının olduğu alanlarda yüksek seviyede eksprese edilir. Ekstraselüler matriksi güçlendirdiği düşünülmektedir [254, 255]. Anti doku transglutaminaz (tTG) ucuz, kolay, hızlı olması ve yüksek güvenilirliği sebebiyle ÇH taraması için tercih edilen başlıca serolojik testtir [33, 34]. Doku hasarı sonrası salgılandığından mukozal hasara göre kandaki düzeyi farklılık gösterebilir. Buna bağlı olarak IgA yapısındaki antikoları 2 yaş altı çocuklarda yanlış negatif sonuç verebilir. O nedenle böyle bir durumda IgG yapısındaki antikoruna bakılması tercih edilir [32, 256].

Anti-transglutaminaz antikoları, gluten içeren diyetle çölyak hastalarının %98'inde mevcut olduklarından, ÇH tanısında oldukça değerli oldukları kanıtlanmıştır [338]. Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN)'nin Çölyak Hastalığı Kılavuz Komitesi, ÇH semptomları olan veya ÇH riski yüksek olan çocuk ve adolesanların tTG antikorunu için kan testi yaptırmalarını ve ardından tTG'si yüksek olanların doğrulamak için bağırsak biyopsisi için sevk edilmelerini tavsiye etmiştir [339]. tTG antikorunu, birçok yazar tarafından ÇH için bir tarama testi olarak önerilmektedir [303, 340-342].

Araştırmamızda 54 katılımcının tümünün tTG IgA değerleri incelenmiştir. Ortalama tTG IgA değerleri “BAKH” hasta grubunda 20,1, “BAKH+Çölyak” hasta grubunda 289,5, “Çölyak” hasta grubunda 300 ve “Sağlıklı” hasta grubunda 19 olarak bulunmuştur. “BAKH” hasta grubunda mine defektli diş sayısının ortalaması 4 ve maksimum defekt derecesi 3 iken, “BAKH+Çölyak” hasta grubunda mine defektli diş sayısının ortalaması 2,5 ve maksimum defekt derecesi 2 bulunmuştur.

BAKH lezyonlarının erken teşhisi ve gerekli önlemlerin alınabilmesi açısından, araştırmamızda ÇH tanısı adına ilk ve en sık tercih edilen serolojik test olan tTG IgA ile BAKH arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı sorgulanmak istenmiştir. Ancak çalışmamızın istatistiksel incelemesinde tTG IgA değerleri ile mine defektli diş sayıları ve defekt dereceleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Araştırmamızda veriler, gruplar arasında eşit olmayan şekilde dağılmıştır ve her grupta nispeten az sayıda hasta kaydı içermektedir. Öte yandan, bu çalışmanın güçlü yönü, yalnızca doğrulanmış ÇH vakalarının ÇH'nin hariç tutulduğu vakalarla karşılaştırılmasıdır. Sonuçların genelleştirilmesini arttırmak için daha büyük örneklem

araştırmalarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmadan elde edilen veriler, H'nin BAKH riskini arttırdığı sonucuna varmamızı destekler niteliktedir. Ek olarak, araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçlar H'li bireylerin diş takibinin önemini göstermekte, BAKH tespiti durumlarında sürme sonrası yıkım ve hatta diş kaybı gibi daha ciddi sonuçlardan kaçınmak adına önleyici ve/veya terapötik klinik eylemlerin gerçekleştirilmesine olanak ve farkındalık sağlamaktadır.



6. SONUÇLAR

Çölyak hastalığı (ÇH) teşhisi için 0-5 yaş arası çocuklarda yapılmış olan serolojik test değerlerinden biri olan doku transglutaminaz (tTG) IgA'nın, BAKH lezyonları ile ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonuçları aşağıdaki gibidir.

1. Çalışmamızda “BAKH”, “BAKH+Çölyak” ve “Çölyak” grupları arasında; oral ve gastrointestinal semptomlarıyla alakalı “BAKH” grubunda RAS, AC, GDS ve DÇ, “BAKH+Çölyak” grubunda AA ve DBA, “Çölyak” grubunda FD, İSH, KU ve KAB skorları yüksek bulunmuş ama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
2. Çalışmamızda “Hasta” ve “Sağlıklı” grupları arasında; oral ve gastrointestinal semptomlarıyla alakalı “Hasta” grubunda RAS, GDS, DÇ, İSH, AA ve KU, “Sağlıklı” grubunda ise FD, AC, KAB ve DBA skorları yüksek bulunmuş ama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
3. Çalışmamızda oral ve gastrointestinal semptomlardan AK, OLP, OÜ, KŞ, A ve MG hiçbir grupta gözlenmemiştir.
4. Çalışmamızda DMFT/dmft değerleri, tüm gruplar arasından “BAKH+Çölyak” grubunda daha yüksek bulunmuştur.
5. Araştırmamızda ÇH’de en sık gözlenen gelişimsel mine defekti derecesi Derece 1’dir.
6. Çalışmamızda tTG IgA serolojik test değerleri “BAKH” grubunda 20,1, “BAKH+Çölyak” grubunda 289,5, “Çölyak” grubunda 300, “Hasta” grubunda 268 ve “Sağlıklı” grubunda 19 bulunmuştur.
7. Çalışmamızda defektli diş sayısı ve maksimum defekt derecesi skorları “BAKH” grubunda yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda tTG IgA ile BAKH arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermeyen bir ilişkinin varlığı, bu konuda daha geniş kitleler üzerinde yapılması gereken yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. **BİLGİN, E. Ş.&ERDEM, A. P.**(GELİŞİMSEL MİNE DEFEKTLERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*;26(2).
2. **Suckling, G. W.**(1989). Developmental defects of enamel--historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res*;3(2):87-94. 1989/09/01. doi: 10.1177/08959374890030022901.
3. **Smith, B. H.**(1991). Standards of human tooth formation and dental age assessment. Wiley-Liss Inc.; p.
4. **Lacruz, R. S., Habelitz, S., Wright, J. T.&Paine, M. L.**(2017). DENTAL ENAMEL FORMATION AND IMPLICATIONS FOR ORAL HEALTH AND DISEASE. *Physiol Rev*;97(3):939-993. 2017/05/05. doi: 10.1152/physrev.00030.2016.
5. **Giro, C. M.**(1947). Enamel hypoplasia in human teeth: an examination of its causes. *The Journal of the American Dental Association*;34(5):310-317.
6. **Drummond, B. K.&Kilpatrick, N.** (2016).*Planning and Care for Children and Adolescents with Dental Enamel Defects*: Springer.
7. **Wierink, C. D., van Diermen, D. E., Aartman, I. H.&Heymans, H. S.**(2007). Dental enamel defects in children with coeliac disease. *International Journal of Paediatric Dentistry*;17(3):163-168.
8. **Bell, D.**(2011). Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 1: the epidemic of deficiency. *Southern medical journal*;104(5):331-334.
9. **Rasmusson, C. G.&Eriksson, M. A.**(2001). Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. *International journal of paediatric dentistry*;11(3):179-183.
10. **Weerheijm, K., Jalevik, B.&Alaluusua, S.**(2001). Molar-incisor hypomineralisation. *Caries research*;35(5):390.
11. **Hernandez, M., Boj, J.&Espasa, E.**(2016). Do we really know the prevalence of MIH? *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*;40(4):259-263.
12. **Zhao, D., Dong, B., Yu, D., Ren, Q.&Sun, Y.**(2018). The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *International journal of paediatric dentistry*;28(2):170-179.
13. **Alaluusua, S.**(2010). Aetiology of molar-incisor hypomineralisation: a systematic review. *European Archives of Paediatric Dentistry*;11(2):53-58.
14. **Willmott, N., Bryan, R.&Duggal, M.**(2008). Molar-incisor-hypomineralisation: a literature review. *European archives of paediatric dentistry*;9(4):172-179.
15. **Weerheijm, K. L.**(2003). Molar incisor hypomineralisation (MIH). *European Journal of Paediatric Dentistry*;4:115-120.
16. **Jontell, M.&Linde, A.**(1986). Nutritional aspects on tooth formation. *World review of nutrition and dietetics*.
17. **Aine, L.**(1994). Permanent tooth dental enamel defects leading to the diagnosis of coeliac disease. *British dental journal*;177(7):253-254.
18. **Walker-Smith, J.**(1990). Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*;65:909-911.

19. **Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V.&Makharia, G. K.**(2018). Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*;16(6):823-836. e822.
20. **Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C.&Fasano, A.**(2017). Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *Jama*;318(7):647-656.
21. **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. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*;106(8):1512-1517.
22. **Demirçeken, F. G., Kansu, A., Kuloğlu, Z., Girgin, N., Güriz, H.&Ensari, A.**(2008). Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol*;19(1):14-21. 2008/04/04.
23. **Pindborg, J. J.**(1982). Aetiology of developmental enamel defects not related to fluorosis. *International dental journal*;32(2):123-134.
24. **Andersson-Wenckert, I., Blomquist, H.&Fredrikzon, B.**(1984). Oral health in coeliac disease and cow's milk protein intolerance. *Swedish dental journal*;8(1):9-14.
25. **Kondolot, M., Demirçeken, F.&Ertan, Ü.**(2009). cases with celiac disease in Turkish children. *Turkish J Ped Dis*;3:5-11.
26. **Egritas, O.&Dalgic, B.**(2011). Celiac disease in children. *Journal of Pediatric Sciences*;3(4):1-32.
27. **Aine, L., Mäki, M., Collin, P.&Keyriläinen, O.**(1990). Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med*;19(6):241-245. 1990/07/01. doi: 10.1111/j.1600-0714.1990.tb00834.x.
28. **Aguirre, J., Rodriguez, R., Oribe, D.&Vitoria, J.**(1997). Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*;84(6):646-650.
29. **Husby, S.&Murray, J. A.**(2014). Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*;11(11):655-663.
30. **Lindfors, K., Koskinen, O.&Kaukinen, K.**(2011). An update on the diagnostics of celiac disease. *International reviews of immunology*;30(4):185-196.
31. **Fasano, A.&Catassi, C.**(2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*;120(3):636-651.
32. **Hill, I. D., Dirks, M. H., Liptak, G. S., Colletti, R. B., Fasano, A., Guandalini, S., Hoffenberg, E. J., Horvath, K., Murray, J. A.&Pivor, M.**(2005). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;40(1):1-19.
33. **Lebwohl, B.&Green, P. H.**(2016). Antitissue transglutaminase IgA for celiac disease testing. *JAMA*;315(1):81-82.
34. **Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Mearin, M., Phillips, A., Shamir, R., Troncone, R., Giersiepen, K., Branski, D.&Catassi, C.**(2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;54(1):136-160.

35. **William, V., Messer, L. B.&Burrow, M. F.**(2006). Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatric dentistry*;28(3):224-232.
36. **Simmer, J. P.&Hu, J. C.**(2001). Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ*;65(9):896-905. 2001/09/25.
37. **Bartlett, J. D.**(2013). Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *International Scholarly Research Notices*;2013.
38. **Ronnholm, E.**(1962). An electron microscopic study of the amelogenesis in human teeth. I. The fine structure of the ameloblasts. *J Ultrastruct Res*;6:229-248. 1962/04/01. doi: 10.1016/s0022-5320(62)90055-2.
39. **Daculsi, G., Menanteau, J., Kerebel, L. M.&Mitre, D.**(1984). Length and shape of enamel crystals. *Calcif Tissue Int*;36(5):550-555. 1984/09/01. doi: 10.1007/bf02405364.
40. **Hu, J. C., Chun, Y. H., Al Hazzazzi, T.&Simmer, J. P.**(2007). Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs*;186(1):78-85. 2007/07/14. doi: 10.1159/000102683.
41. **Güner, Ş.&Salcıoğlu, D.**(2016). Büyük ağı keser hipomineralizasyonu'na güncel bakış: Teşhis ve tedavi yaklaşımları. *Clinical and Experimental Health Sciences*;6(1):28-34.
42. **Hillson, S.&Bond, S.**(1997). Relationship of enamel hypoplasia to the pattern of tooth crown growth: a discussion. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*;104(1):89-103.
43. **Pinkham, J. R.** (2005). *Pediatric dentistry infancy through adolescence*: Elsevier Saunders.
44. **Bartlett, J. D.**(2013). Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN Dent*;2013:684607. 2013/10/26. doi: 10.1155/2013/684607.
45. **Smith, C.**(1998). Cellular and chemical events during enamel maturation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*;9(2):128-161.
46. **Salanitri, S.&Seow, W. K.**(2013). Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. *Aust Dent J*;58(2):133-140; quiz 266. 2013/05/30. doi: 10.1111/adj.12039.
47. **Gerreth, K., Opydo-Szymaczek, J.&Borysewicz-Lewicka, M.**(2020). A Study of Enamel Defects and Dental Caries of Permanent Dentition in School Children with Intellectual Disability. *J Clin Med*;9(4). 2020/04/10. doi: 10.3390/jcm9041031.
48. **Koruyucu, M., Özel, S.&Tuna, E. B.**(2018). Prevalence and etiology of molar-incisor hypomineralization (MIH) in the city of Istanbul. *J Dent Sci*;13(4):318-328. 2019/03/22. doi: 10.1016/j.jds.2018.05.002.
49. **Jorgenson, R.&Yost, C.**(1982). Etiology of enamel dysplasia. *The Journal of pedodontics*;6(4):315-329.
50. **Hall, S.&Iranpour, B.**(1968). The effect of trauma on normal tooth development. Report of two cases. *ASDC journal of dentistry for children*;35(4):291-295.
51. **Sleiter, R.&von Arx, T.**(2002). Developmental disorders of permanent teeth after injuries of their primary predecessors. A retrospective study. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia*;112(3):214-219.

52. **Dixon, D.**(1968). Defects of structure and formation of the teeth in persons with cleft palate and the effect of reparative surgery on the dental tissues. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*;25(3):435-446.
53. **Ranta, R.**(1986). A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*;90(1):11-18.
54. **Seow, W. K.**(1991). Enamel hypoplasia in the primary dentition: a review. *ASDC Journal of Dentistry for Children*;58(6):441-452.
55. **Lunt, R. C.&Law, D. B.**(1974). A review of the chronology of calcification of deciduous teeth. *The Journal of the American Dental Association*;89(3):599-606.
56. **King, N.&Wei, S.**(1992). A review of the prevalence of developmental enamel defects in permanent teeth. *J Paleopathol*;2:342-357.
57. **de Liefde, B.&Herbison, G. P.**(1985). Prevalence of developmental defects of enamel and dental caries in New Zealand children receiving differing fluoride supplementation. *Community dentistry and oral epidemiology*;13(3):164-167.
58. **Angelillo, I., Romano, F., Fortunato, L.&Montanaro, D.**(1990). Prevalence of dental caries and enamel defects in children living in areas with different water fluoride concentrations. *Community dental health*;7(3):229-236.
59. **Rugg-Gunn, A., Al-Mohammadi, S.&Butler, T.**(1997). Effects of fluoride level in drinking water, nutritional status, and socio-economic status on the prevalence of developmental defects of dental enamel in permanent teeth in Saudi 14-year-old boys. *Caries research*;31(4):259-267.
60. **Billings, R. J., Berkowitz, R. J.&Watson, G.**(2004). Teeth. *Pediatrics*;113(Supplement 3):1120-1127.
61. **Knothe, H.&Dette, G. A.**(1985). Antibiotics in pregnancy: toxicity and teratogenicity. *Infection*;13(2):49-51. 1985/03/01. doi: 10.1007/bf01660412.
62. **Phillips-Howard, P. A.&Wood, D.**(1996). The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug safety*;14(3):131-145.
63. **DenBesten, P.&Li, W.**(2011). Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. *Fluoride and the oral environment*;22:81-96.
64. **Kierdorf, U., Death, C., Hufschmid, J., Witzel, C.&Kierdorf, H.**(2016). Developmental and post-eruptive defects in molar enamel of free-ranging eastern grey kangaroos (*Macropus giganteus*) exposed to high environmental levels of fluoride. *PLoS One*;11(2):e0147427.
65. **Curzon, M.&Spector, P.**(1977). Enamel mottling in a high strontium area of the USA. *Community dentistry and oral epidemiology*;5(5):243-247.
66. **da Cunha Coelho, A. S. E., Mata, P. C. M., Lino, C. A., Macho, V. M. P., Areias, C., Norton, A.&Augusto, A.**(2019). Dental hypomineralization treatment: A systematic review. *J Esthet Restor Dent*;31(1):26-39. 2018/10/05. doi: 10.1111/jerd.12420.
67. **Giunta, J. L.**(1998). Dental changes in hypervitaminosis D. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*;85(4):410-413.
68. **Alaluusua, S.&Lukinmaa, P. L.**(2006). Developmental dental toxicity of dioxin and related compounds—a review. *International dental journal*;56(6):323-331.
69. **Gao, Y., Sahlberg, C., Kiukkonen, A., Alaluusua, S., Pohjanvirta, R., Tuomisto, J.&Lukinmaa, P.-L.**(2004). Lactational exposure of Han/Wistar rats to 2, 3, 7, 8-

tetrachlorodibenzo-p-dioxin interferes with enamel maturation and retards dentin mineralization. *Journal of dental research*;83(2):139-144.

70. **Alaluusua, S., Lukinmaa, P. L., Koskimies, M., Pirinen, S., Hölttä, P., Kallio, M., Holttinen, T.&Salmenperä, L.**(1996). Developmental dental defects associated with long breast feeding. *European journal of oral sciences*;104(5-6):493-497.
71. **Alaluusua, S., Calderara, P., Gerthoux, P. M., Lukinmaa, P.-L., Kovero, O., Needham, L., Patterson Jr, D. G., Tuomisto, J.&Mocarelli, P.**(2004). Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environmental health perspectives*;112(13):1313-1318.
72. **Jan, J., Sovcikova, E., Kočan, A., Wsolova, L.&Trnovec, T.**(2007). Developmental dental defects in children exposed to PCBs in eastern Slovakia. *Chemosphere*;67(9):S350-S354.
73. **Duggal, M., Curzon, M., Bailey, C., Lewis, I.&Prendergast, M.**(1997). Dental parameters in the long term survivors of childhood cancer compared with siblings. *Oral oncology*;33(5):348-353.
74. **Crawford, P. J., Aldred, M.&Bloch-Zupan, A.**(2007). Amelogenesis imperfecta. *Orphanet journal of rare diseases*;2(1):1-11.
75. **Sabandal, M. M.&Schäfer, E.**(2016). Amelogenesis imperfecta: review of diagnostic findings and treatment concepts. *Odontology*;104(3):245-256.
76. **Narang, A., Maguire, A., Nunn, J.&Bush, A.**(2003). Oral health and related factors in cystic fibrosis and other chronic respiratory disorders. *Archives of disease in childhood*;88(8):702-707.
77. **Seow, W. K.**(1997). Clinical diagnosis of enamel defects: pitfalls and practical guidelines. *International dental journal*;47(3):173-182.
78. **Martos, J., Gewehr, A.&Paim, E.**(2012). Aesthetic approach for anterior teeth with enamel hypoplasia. *Contemporary clinical dentistry*;3(Suppl1):S82.
79. **Jälevik, B.&Norén, J. G.**(2000). Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *International Journal of Paediatric Dentistry*;10(4):278-289.
80. **Koleoso, D. U.**(2004). Dental fluorosis and other enamel disorders in 12 year-old Nigerian children.
81. **Bhat, M.&Nelson, K.**(1989). Developmental enamel defects in primary teeth in children with cerebral palsy, mental retardation, or hearing defects: a review. *Advances in dental research*;3(2):132-142.
82. **Aminabadi, N. A., Oskouei, S. G., Pournalibaba, F., Jamali, Z.&Pakdel, F.**(2009). Enamel defects of human primary dentition as virtual memory of early developmental events. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*;3(4):110.
83. **Garg, N., Jain, A. K., Saha, S.&Singh, J.**(2012). Essentiality of early diagnosis of molar incisor hypomineralization in children and review of its clinical presentation, etiology and management. *International journal of clinical pediatric dentistry*;5(3):190.
84. **Fearne, J., Anderson, P.&Davis, G.**(2004). 3D X-ray microscopic study of the extent of variations in enamel density in first permanent molars with idiopathic enamel hypomineralisation. *British dental journal*;196(10):634-638.
85. **Sui, W., Boyd, C.&Wright, J.**(2003). Altered pH regulation during enamel development in the cystic fibrosis mouse incisor. *Journal of dental research*;82(5):388-392.

86. **Jälevik, B., Odellius, H., Dietz, W. & Norén, J.** (2001). Secondary ion mass spectrometry and X-ray microanalysis of hypomineralized enamel in human permanent first molars. *Archives of oral biology*;46(3):239-247.
87. **Suckling, G., Nelson, D. & Patel, M.** (1989). Macroscopic and scanning electron microscopic appearance and hardness values of developmental defects in human permanent tooth enamel. *Advances in dental research*;3(2):219-233.
88. **Suckling, G., Elliott, D. & Thurley, D.** (1983). The production of developmental defects of enamel in the incisor teeth of penned sheep resulting from induced parasitism. *Archives of Oral Biology*;28(5):393-399.
89. **Weerheijm, K. L., Duggal, M., Mejäre, I., Papagiannoulis, L., Koch, G., Martens, L. C. & Hallonsten, A.-L.** (2003). Judgement criteria for Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: A summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *European Journal of Paediatric Dentistry*;4:110-114.
90. **Koch, G., Hallonsten, A. L., Ludvigsson, N., Hansson, B. O., Hoist, A. & Ullbro, C.** (1987). Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. *Community dentistry and oral epidemiology*;15(5):279-285.
91. **Van Amerongen, W. & Kreulen, C.** (1995). Cheese molars: a pilot study of the etiology of hypocalcifications in first permanent molars. *Journal of dentistry for children*;62(4):266-269.
92. **Jälevik, B.** (2010). Prevalence and diagnosis of molar-incisor-hypomineralisation (MIH): a systematic review. *European Archives of Paediatric Dentistry*;11(2):59-64.
93. **Dietrich, G., Sperling, S. & Hetzer, G.** (2003). Molar incisor hypomineralisation in a group of children and adolescents living in Dresden (Germany). *European journal of paediatric dentistry*;4:133-137.
94. **Krishnan, R., Ramesh, M. & Chalakkal, P.** (2015). Prevalence and characteristics of MIH in school children residing in an endemic fluorosis area of India: an epidemiological study. *European Archives of Paediatric Dentistry*;16(6):455-460.
95. **Ng, J. J., Eu, O. C., Nair, R. & Hong, C. H. L.** (2015). Prevalence of molar incisor hypomineralization (MIH) in Singaporean children. *International journal of paediatric dentistry*;25(2):73-78.
96. **Parikh, D., Ganesh, M. & Bhaskar, V.** (2012). Prevalence and characteristics of Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in the child population residing in Gandhinagar, Gujarat, India. *European Archives of Paediatric Dentistry*;13(1):21-26.
97. **Kuscu, O. O., Caglar, E., Aslan, S., Durmusoglu, E., Karademir, A. & Sandalli, N.** (2009). The prevalence of molar incisor hypomineralization (MIH) in a group of children in a highly polluted urban region and a windfarm-green energy island. *International journal of paediatric dentistry*;19(3):176-185.
98. **Kuscu, O. O., Caglar, E. & Sandalli, N.** (2008). The prevalence and aetiology of molar-incisor hypomineralisation in a group of children in Istanbul. *Eur J Paediatr Dent*;9(3):139-144.
99. **Durmus, B., Abbasoglu, Z., Peker, S. & Kargul, B.** (2013). Possible medical aetiological factors and characteristics of molar incisor hypomineralisation in a group of Turkish children/Moguci medicinski etioloski cimbenici i znacajke molarno incizivne hipomineralizacije u skupini turske djece. *Acta Stomatologica Croatica*;47(4):297-306.

100. **Lygidakis, N., Garot, E., Somani, C., Taylor, G., Rouas, P.&Wong, F.**(2021). Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH): an updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *European Archives of Paediatric Dentistry*:1-19.
101. **Jälevik, B., Klingberg, G., Barregård, L.&Norén, J. G.**(2001). The prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Acta Odontologica Scandinavica*;59(5):255-260.
102. **Jeremias, F., Souza, J. F. d., Costa Silva, C. M. d., Cordeiro, R. d. C. L., Zuanon, Â. C. C.&Santos-Pinto, L.**(2013). Dental caries experience and molar-incisor hypomineralization. *Acta Odontologica Scandinavica*;71(3-4):870-876.
103. **Kosma, I., Kevrekidou, A., Boka, V., Arapostathis, K.&Kotsanos, N.**(2016). Molar incisor hypomineralisation (MIH): correlation with dental caries and dental fear. *European Archives of Paediatric Dentistry*;17(2):123-129.
104. **Chawla, N., Messer, L.&Silva, M.**(2008). Clinical studies on molar-incisor-hypomineralisation part 1: distribution and putative associations. *European Archives of Paediatric Dentistry*;9(4):180-190.
105. **Takahashi, K., Cunha Correia, A. d. S.&Cunha, R. F.**(2009). Molar incisor hypomineralization. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*;33(3):193-198.
106. **Wright, J. T.**(2015). Diagnosis and treatment of molar-incisor hypomineralization. *Handbook of Clinical Techniques in Pediatric Dentistry*:99-106.
107. **Oliver, K., Messer, L. B., Manton, D. J., Kan, K., Ng, F., Olsen, C., Sheahan, J., Silva, M.&Chawla, N.**(2014). Distribution and severity of molar hypomineralisation: trial of a new severity index. *International journal of paediatric dentistry*;24(2):131-151.
108. **Kostlan, J.&Plackova, A.**(1962). The histological investigation of the developmental hypomineralized areas of the enamel and their comparison with the carious lesion. *Archives of oral biology*;7(3):317-IN317.
109. **Jälevik, B., Dietz, W.&Norén, J.**(2005). Scanning electron micrograph analysis of hypomineralized enamel in permanent first molars. *International Journal of Paediatric Dentistry*;15(4):233-240.
110. **Da COSTA-SILVA, C. M., Ambrosano, G. M., Jeremias, F., De Souza, J. F.&Mialhe, F. L.**(2011). Increase in severity of molar–incisor hypomineralization and its relationship with the colour of enamel opacity: a prospective cohort study. *International journal of paediatric dentistry*;21(5):333-341.
111. **Ulusoy, A. T., Tunc, E. S., Bayrak, Ş.&Onder, H.**(2016). A comparative study of oral health parameters in molar incisor hypomineralization and high-caries-risk children aged 8-11 years. *Medical Principles and Practice*;25(1):85-89.
112. **dos Santos, M. P. A.&Maia, L. C.**(2012). Molar incisor hypomineralization: morphological, aetiological, epidemiological and clinical considerations. *Contemporary Approach to Dental Caries*:423-446.
113. **Lygidakis, N.**(2010). Treatment modalities in children with teeth affected by molar-incisor enamel hypomineralisation (MIH): a systematic review. *European Archives of Paediatric Dentistry*;11(2):65-74.
114. **Fagrell, T. G., Lingström, P., Olsson, S., Steiniger, F.&Norén, J. G.**(2008). Bacterial invasion of dentinal tubules beneath apparently intact but hypomineralized enamel in molar

teeth with molar incisor hypomineralization. *International Journal of Paediatric Dentistry*;18(5):333-340.

115. **Jälevik, B.&Klingberg, G.**(2012). Treatment outcomes and dental anxiety in 18-year-olds with MIH, comparisons with healthy controls—a longitudinal study. *International journal of paediatric dentistry*;22(2):85-91.

116. **Jälevik, B.&Klingberg, G.**(2002). Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *International Journal of Paediatric Dentistry*;12(1):24-32.

117. **William, V., Burrow, M. F., Palamara, J. E.&Messer, L. B.**(2006). Microshear bond strength of resin composite to teeth affected by molar hypomineralization using 2 adhesive systems. *Pediatric dentistry*;28(3):233-241.

118. **Americano, G. C. A., Jacobsen, P. E., Soviero, V. M.&Haubek, D.**(2017). A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *International journal of paediatric dentistry*;27(1):11-21.

119. **Elfrink, M. E., Schuller, A. A., Veerkamp, J. S., Poorterman, J. H., Moll, H. A.&Ten CATE, B. M.**(2010). Factors increasing the caries risk of second primary molars in 5-year-old Dutch children. *International journal of paediatric dentistry*;20(2):151-157.

120. **Alaluusua, S.**(2012). Defining developmental enamel defect-associated childhood caries: where are we now? *Journal of dental research*;91(6):525-527.

121. **Mahoney, E., Ismail, F. S. M., Kilpatrick, N.&Swain, M.**(2004). Mechanical properties across hypomineralized/hypoplastic enamel of first permanent molar teeth. *European journal of oral sciences*;112(6):497-502.

122. **Farah, R. A., Monk, B. C., Swain, M. V.&Drummond, B. K.**(2010). Protein content of molar–incisor hypomineralisation enamel. *Journal of dentistry*;38(7):591-596.

123. **Mangum, J., Crombie, F., Kilpatrick, N., Manton, D.&Hubbard, M.**(2010). Surface integrity governs the proteome of hypomineralized enamel. *Journal of dental research*;89(10):1160-1165.

124. **Farah, R., Swain, M., Drummond, B., Cook, R.&Atieh, M.**(2010). Mineral density of hypomineralised enamel. *Journal of Dentistry*;38(1):50-58.

125. **Fagrell, T. G., Dietz, W., Jälevik, B.&Norén, J. G.**(2010). Chemical, mechanical and morphological properties of hypomineralized enamel of permanent first molars. *Acta Odontologica Scandinavica*;68(4):215-222.

126. **Suga, S.**(1989). Enamel hypomineralization viewed from the pattern of progressive mineralization of human and monkey developing enamel. *Advances in dental research*;3(2):188-198.

127. **Robinson, C., Brookes, S., Kirkham, J., Shore, R.&Bonass, W.**(1994). Uptake and metabolism of albumin by rodent incisor enamel in vivo and postmortem: implications for control of mineralization by albumin. *Calcified tissue international*;55(6):467-472.

128. **Robinson, C., Kirkham, J., Brookes, S.&Shore, R.**(1992). The role of albumin in developing rodent dental enamel: a possible explanation for white spot hypoplasia. *Journal of dental research*;71(6):1270-1274.

129. **Lygidakis, N. A., Dimou, G.&Marinou, D.**(2008). Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *European Archives of Paediatric Dentistry*;9(4):207-217.

130. **Jälevik, B., Norén, J. G., Klingberg, G.&Barregård, L.**(2001). Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *European Journal of Oral Sciences*;109(4):230-234.
131. **Souza, J., Costa-Silva, C., Jeremias, F., Santos-Pinto, L., Zuanon, A. C. C.&Cordeiro, R. d. C. L.**(2012). Molar incisor hypomineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *European Archives of Paediatric Dentistry*;13(4):164-170.
132. **Wuollet, E., Laisi, S., Salmela, E., Ess, A.&Alaluusua, S.**(2014). Background factors of molar-incisor hypomineralization in a group of Finnish children. *Acta Odontologica Scandinavica*;72(8):963-969.
133. **Kühnisch, J., Thiering, E., Kratzsch, J., Heinrich-Weltzien, R., Hickel, R., Heinrich, J., Group, G. S.&Group, L. S.**(2015). Elevated serum 25 (OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization. *Journal of dental research*;94(2):381-387.
134. **Hall, R.**(1989). The prevalence of developmental defects of tooth enamel (DDE) in a pediatric hospital department of dentistry population (Part I). *Advances in dental research*;3(2):114-119.
135. **Beentjes, V., Weerheijm, K.&Groen, H.**(2002). Factors involved in the aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). *European Journal of Paediatric Dentistry*;3:9-13.
136. **Hazar Bodrumlu, E.&Avşar, A.**(2013). *Sistemik hastalık görülen çocuklarda büyük ağız ve kesici diş hipomineralizasyonu risk faktörlerinin değerlendirilmesi*. Samsun: T.C. ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ.)
137. **Crombie, F., Manton, D., Weerheijm, K.&Kilpatrick, N.**(2008). Molar incisor hypomineralization: a survey of members of the Australian and New Zealand Society of Paediatric Dentistry. *Australian dental journal*;53(2):160-166.
138. **Small, B.&Murray, J.**(1978). Enamel opacities: prevalence, classifications and aetiological considerations. *Journal of Dentistry*;6(1):33-42.
139. **Guggenheimer, J., Nowak, A. J.&Michaels, R. H.**(1971). Dental manifestations of the rubella syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*;32(1):30-37.
140. **Fatturi, A. L., Wambier, L. M., Chibinski, A. C., Assunção, L. R. d. S., Brancher, J. A., Reis, A.&Souza, J. F.**(2019). A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community dentistry and oral epidemiology*;47(5):407-415.
141. **Aine, L., Backström, M., Mäki, R., Kuusela, A. L., Koivisto, A. M., Ikonen, R. S.&Mäki, M.**(2000). Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *Journal of oral pathology & medicine*;29(8):403-409.
142. **Seow, W. K.**(1996). A study of the development of the permanent dentition in very low birthweight children. *Pediatric dentistry*;18:379-384.
143. **SILVERMAN, W. A., LECEY, J. F., BEARD, A., BROWN, A. K., CORNBLATH, M., GROSSMAN, M., LITTLE, J. A., LUBCHENCO, L. O., METCOFF, J.&SCHAFFER, A. J.**(1967). Committee on fetus and newborn: nomenclature for duration of gestation, birth weight and intra-uterine growth. *Pediatrics*;39(6):935-939.
144. **Funakoshi, Y., Kushida, Y.&Hieda, T.**(1981). Dental observations of low birth weight infants. *Pediatr Dent*;3(1):21-25.
145. **Tsang, R. C.**(1983). Quandary of vitamin D in the newborn infant. *Lancet*.

146. **Seow, W. K., Brown, J. P., Tudehope, D. A. & O'Callaghan, M.** (1984). Dental defects in the deciduous dentition of premature infants with low birth weight and neonatal rickets. *Pediatr Dent*;6(2):88-92.
147. **Seow, W. K.** (1997). Effect of preterm birth on oral growth and development. *Australian dental journal*;42(2):85-91.
148. **Silva, M. J., Scurrah, K. J., Craig, J. M., Manton, D. J. & Kilpatrick, N.** (2016). Etiology of molar incisor hypomineralization—a systematic review. *Community dentistry and oral epidemiology*;44(4):342-353.
149. **Pitiphat, W., Luangchaichaweng, S., Pungchanchaikul, P., Angwaravong, O. & Chansamak, N.** (2014). Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *European journal of oral sciences*;122(4):265-270.
150. **Sitthivuddhi Futrakul, M., Praisuwana, P. & Thaitumyanon, P.** (2006). Risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborn infants. *J Med Assoc Thai*;89(3):322-328.
151. **Trotman, H. & Henny-Harry, C.** (2012). Factors associated with extreme hyperbilirubinaemia in neonates at the University Hospital of the West Indies. *Paediatrics and international child health*;32(2):97-101.
152. **Garot, E., Manton, D. & Rouas, P.** (2016). Peripartum events and molar-incisor hypomineralisation (MIH) amongst young patients in southwest France. *European archives of paediatric dentistry*;17(4):245-250.
153. **Van den Berg, M., Birnbaum, L., Bosveld, A., Brunström, B., Cook, P., Feeley, M., Giesy, J. P., Hanberg, A., Hasegawa, R. & Kennedy, S. W.** (1998). Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environmental health perspectives*;106(12):775-792.
154. **Alaluusua, S., Lukinmaa, P.-L., Vartiainen, T., Partanen, M., Torppa, J. & Tuomisto, J.** (1996). Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. *Environmental toxicology and pharmacology*;1(3):193-197.
155. **Jan, J. & Vrbič, V.** (2000). Polychlorinated biphenyls cause developmental enamel defects in children. *Caries research*;34(6):469-473.
156. **Miettinen, H. M., Alaluusua, S., Tuomisto, J. & Viluksela, M.** (2002). Effect of in utero and lactational 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on rat molar development: the role of exposure time. *Toxicology and applied pharmacology*;184(1):57-66.
157. **Houari, S., Liodice, S., Jedeon, K., Berdal, A. & Babajko, S.** (2016). Expression of steroid receptors in ameloblasts during amelogenesis in rat incisors. *Frontiers in physiology*;7:503.
158. **Whatling, R. & Fearn, J. M.** (2008). Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. *International Journal of Paediatric Dentistry*;18(3):155-162.
159. **Lorber, M. & Phillips, L.** (2002). Infant exposure to dioxin-like compounds in breast milk. *Environmental health perspectives*;110(6):A325-A332.
160. **Wogelius, P., Haubek, D., Nechifor, A., Nørgaard, M., Tvedebrink, T. & Poulsen, S.** (2010). Association between use of asthma drugs and prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in 6-to-8-year-old Danish children. *Community dentistry and oral epidemiology*;38(2):145-151.

161. **Loli, D., Costacurta, M., Maturo, P.&Docimo, R.**(2015). Correlation between aerosol therapy in early childhood and Molar Incisor Hypomineralisation.
162. **Guergolette, R. P., Dezan, C. C., Frossard, W. T. G., Ferreira, F. B. d. A., Cerci Neto, A.&Fernandes, K. B. P.**(2009). Prevalence of developmental defects of enamel in children and adolescents with asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*;35(4):295-300.
163. **Laisi, S., Ess, A., Sahlberg, C., Arvio, P., Lukinmaa, P.-L.&Alaluusua, S.**(2009). Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *Journal of dental research*;88(2):132-136.
164. **Sönmez, H., Yıldırım, G.&Bezgin, T.**(2013). Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *European Archives of Paediatric Dentistry*;14(6):375-380.
165. **Ghanim, A., Manton, D., Bailey, D., Marino, R.&Morgan, M.**(2013). Risk factors in the occurrence of molar–incisor hypomineralization amongst a group of Iraqi children. *International journal of paediatric dentistry*;23(3):197-206.
166. **Tung, K., Fujita, H., Yamashita, Y.&Takagi, Y.**(2006). Effect of turpentine-induced fever during the enamel formation of rat incisor. *Archives of oral biology*;51(6):464-470.
167. **Suckling, G. W.&Pearce, E. I.**(1984). Developmental defects of enamel in a group of New Zealand children: their prevalence and some associated etiological factors. *Community dentistry and oral epidemiology*;12(3):177-184.
168. **Koch, M. J., Bühner, R., Pioch, T.&Schärer, K.**(1999). Enamel hypoplasia of primary teeth in chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*;13(1):68-72.
169. **Nunn, J. H., Sharp, J., Lambert, H. J., Plant, N. D.&Coulthard, M. G.**(2000). Oral health in children with renal disease. *Pediatric Nephrology*;14(10):997-1001.
170. **Oliver, W. J., Owings, C. L., Brown, W. E.&Shapiro, B. A.**(1963). Hypoplastic enamel associated with the nephrotic syndrome. *Pediatrics*;32(3):399-406.
171. **Wolff, A., Stark, H., Sarnat, H., Binderman, I., Eisenstein, B.&Drukker, A.**(1985). The dental status of children with chronic renal failure. *The International journal of pediatric nephrology*;6(2):127-132.
172. **Jaffe, E., Roberts, G., Chantler, C.&Carter, J.**(1986). Dental findings in chronic renal failure. *British dental journal*;160(1):18-20.
173. **Tapias-Ledesma, M. A., Jiménez, R., Lamas, F., González, A., Carrasco, P.&De Miguel, A. G.**(2003). Factors associated with first molar dental enamel defects: a multivariate epidemiological approach. *Journal of dentistry for children*;70(3):215-220.
174. **Jackson, D.**(1961). A clinical study of non-endemic mottling of enamel. *Archives of oral biology*;5(3-4):212-223.
175. **Nanci, A.**(2003). Ten Cate's oral histology: development, structure, and function [CD].
176. **Allazzam, S. M., Alaki, S. M.&El Meligy, O. A.**(2014). Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *Int J Dent*;2014:234508. 2014/06/21. doi: 10.1155/2014/234508.
177. **Trigueiro, M., Tedeschi-Oliveira, S., Melani, R.&Ortega, K.**(2010). An assessment of adverse effects of antiretroviral therapy on the development of HIV positive children by observation of dental mineralization chronology. *Journal of oral pathology & medicine*;39(1):35-40.

178. **Rugg-Gunn, A., Al-Mohammadi, S.&Butler, T.**(1998). Malnutrition and developmental defects of enamel in 2-to 6-year-old Saudi boys. *Caries Research*;32(3):181-192.
179. **Smith, D.&DMH, S.**(1979). Gastro-enteritis, coeliac disease and enamel hypoplasia.
180. **Nikiforuk, G.&Fraser, D.**(1981). The etiology of enamel hypoplasia: a unifying concept. *The Journal of pediatrics*;98(6):888-893.
181. **McDonald, R. E., Avery, D. R.&Hartsfield Jr, J. K.**(2010). Acquired and developmental disturbances of the teeth and associated oral structures. *McDonald and Avery Dentistry for the Child and Adolescent*:85.
182. **Pastore, L., Carroccio, A., Compilato, D., Panzarella, V., Serpico, R.&Lo Muzio, L.**(2008). Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*;42(3):224-232. 2008/01/29. doi: 10.1097/MCG.0b013e318074dd98.
183. **Rostom, A., Murray, J. A.&Kagnoff, M. F.**(2006). American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*;131(6):1981-2002.
184. (1974). Letter: Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*;2(5916):442. 1974/05/25. doi: 10.1136/bmj.2.5916.442-a.
185. **Stojanović, B., Janković, S., Djonović, N., Radlović, V., Jovanović, S.&Vuletić, B.**(2021). Historical development of the understanding of coeliac disease. *Vojnosanitetski preglod*;78(3).
186. **van Berge-Henegouwen, G. P.&Mulder, C. J.**(1993). Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut*;34(11):1473-1475. 1993/11/01. doi: 10.1136/gut.34.11.1473.
187. **Paulley, J. W.**(1954). Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J*;2(4900):1318-1321. 1954/12/04. doi: 10.1136/bmj.2.4900.1318.
188. **Sakula, J.&Shiner, M.**(1957). Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet*;273(7001):876-877. 1957/11/02. doi: 10.1016/s0140-6736(57)90010-7.
189. **Macdonald, W. C., Dobbins, W. O., 3rd&Rubin, C. E.**(1965). STUDIES OF THE FAMILIAL NATURE OF CELIAC SPRUE USING BIOPSY OF THE SMALL INTESTINE. *N Engl J Med*;272:448-456. 1965/03/04. doi: 10.1056/nejm196503042720903.
190. **Marsh, M. N.**(1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*;102(1):330-354. 1992/01/01.
191. **Rubio-Tapia, A., Ludvigsson, J. F., Brantner, T. L., Murray, J. A.&Everhart, J. E.**(2012). The prevalence of celiac disease in the United States. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*;107(10):1538-1544.
192. **Cummins, A. G.&Roberts-Thomson, I. C.**(2009). Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *Journal of gastroenterology and hepatology*;24(8):1347-1351.
193. **Catassi, C., Gatti, S.&Fasano, A.**(2014). The new epidemiology of celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;59:S7-S9.
194. **Abadie, V., Sollid, L. M., Barreiro, L. B.&Jabri, B.**(2011). Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annual review of immunology*;29:493-525.

195. **Elsurer, R., Tatar, G., Simsek, H., Balaban, Y. H., Aydinli, M.&Sokmensuer, C.**(2005). Celiac disease in the Turkish population. *Digestive diseases and sciences*;50(1):136-142.
196. **Lebwohl, B., Sanders, D. S.&Green, P. H.**(2018). Coeliac disease. *The Lancet*;391(10115):70-81.
197. **Green, P. H.&Cellier, C.**(2007). Celiac disease. *N Engl J Med*;357(17):1731-1743. 2007/10/26. doi: 10.1056/NEJMra071600.
198. **Karell, K., Louka, A. S., Moodie, S. J., Ascher, H., Clot, F., Greco, L., Ciclitira, P. J., Sollid, L. M.&Partanen, J.**(2003). HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*;64(4):469-477. 2003/03/26. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2.
199. **Heap, G. A.&van Heel, D. A.**(2009). Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol*;21(6):346-354. 2009/05/16. doi: 10.1016/j.smim.2009.04.001.
200. **Romanos, J., van Diemen, C. C., Nolte, I. M., Trynka, G., Zhernakova, A., Fu, J., Bardella, M. T., Barisani, D., McManus, R., van Heel, D. A.&Wijmenga, C.**(2009). Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*;137(3):834-840, 840.e831-833. 2009/05/21. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.040.
201. **Risch, N.**(1987). Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *American journal of human genetics*;40(1):1.
202. **Withoff, S., Li, Y., Jonkers, I.&Wijmenga, C.**(2016). Understanding Celiac Disease by Genomics. *Trends Genet*;32(5):295-308. 2016/03/15. doi: 10.1016/j.tig.2016.02.003.
203. **Green, P. H., Lebwohl, B.&Greywoode, R.**(2015). Celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*;135(5):1099-1106.
204. **de Sousa Moraes, L. F., Grzeskowiak, L. M., de Sales Teixeira, T. F.&Gouveia Peluzio, M. d. C.**(2014). Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clinical microbiology reviews*;27(3):482-489.
205. **Sollid, L. M.**(2002). Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Reviews Immunology*;2(9):647-655.
206. **Kemppainen, K. M., Lynch, K. F., Liu, E., Lönnrot, M., Simell, V., Briese, T., Koletzko, S., Hagopian, W., Rewers, M.&She, J.-X.**(2017). Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*;15(5):694-702. e695.
207. **Murray, J. A.**(1999). The widening spectrum of celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*;69(3):354-365.
208. **Dubois, P.&Van Heel, D.**(2008). Translational mini-review series on the immunogenetics of gut disease: immunogenetics of coeliac disease. *Clinical & Experimental Immunology*;153(2):162-173.
209. **Mårild, K., Kahrs, C. R., Tapia, G., Stene, L. C.&Størdal, K.**(2015). Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*;110(10):1475-1484.
210. **Stene, L. C., Honeyman, M. C., Hoffenberg, E. J., Haas, J. E., Sokol, R. J., Emery, L., Taki, I., Norris, J. M., Erlich, H. A.&Eisenbarth, G. S.**(2006). Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*;101(10):2333-2340.

211. **Gujral, N., Freeman, H. J.&Thomson, A. B.**(2012). Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*;18(42):6036.
212. **Di Sabatino, A.&Corazza, G. R.**(2009). Coeliac disease. *The Lancet*;373(9673):1480-1493.
213. **Schaart, M. W.&Mearin, M. L.**(2014). Early nutrition: prevention of celiac disease? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;59:S18-S20.
214. **Greenhill, C.**(2014). Does age at introduction to gluten affect risk of coeliac disease? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*;11(11):641-641.
215. **Szajewska, H., Shamir, R., Chmielewska, A., Pieścik-Lech, M., Auricchio, R., Ivarsson, A., Kolacek, S., Koletzko, S., Korponay-Szabo, I.&Mearin, M.**(2015). Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease—update 2015. *Alimentary pharmacology & therapeutics*;41(11):1038-1054.
216. **Akobeng, A. K.&Heller, R. F.**(2007). Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity: the use of a new statistical method. *Archives of disease in childhood*;92(6):483-485.
217. **Ivarsson, A., Hernell, O., Stenlund, H.&Persson, L. Å.**(2002). Breast-feeding protects against celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*;75(5):914-921.
218. **Lionetti, E., Castellaneta, S., Francavilla, R., Pulvirenti, A., Tonutti, E., Amarri, S., Barbato, M., Barbera, C., Barera, G.&Bellantoni, A.**(2014). Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *New England Journal of Medicine*;371(14):1295-1303.
219. **Szajewska, H., Shamir, R., Mearin, L., Ribes-Koninckx, C., Catassi, C., Domellöf, M., Fewtrell, M. S., Husby, S., Papadopoulou, A.&Vandenplas, Y.**(2016). Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;62(3):507-513.
220. **Meresse, B., Malamut, G.&Cerf-Bensussan, N.**(2012). Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity*;36(6):907-919.
221. **Lionetti, E.&Catassi, C.**(2011). New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International reviews of immunology*;30(4):219-231.
222. **Ravikumara, M., Tuthill, D. P.&Jenkins, H. R.**(2006). The changing clinical presentation of coeliac disease. *Archives of disease in childhood*;91(12):969-971.
223. **Van Kalleveen, M. W., de Meij, T.&Plötz, F. B.**(2018). Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *European journal of pediatrics*;177(4):593-602.
224. **Demirçeken, F. G.**(2011). Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji*;15(1):58-72.
225. **Farrell, R. J.&Kelly, C. P.**(2001). Diagnosis of celiac sprue. *The American journal of gastroenterology*;96(12):3237-3246.
226. **Fasano, A.**(2005). Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*;128(4):S68-S73.

227. **Farrell, R. J.&Kelly, C. P.**(2002). Celiac sprue. *New England Journal of Medicine*;346(3):180-188.
228. **Al-Toma, A., Verbeek, W.&Mulder, C.**(2007). The management of complicated celiac disease. *Digestive Diseases*;25(3):230-236.
229. **D'Amico, M. A., Holmes, J., Stavropoulos, S. N., Frederick, M., Levy, J., DeFelice, A. R., Kazlow, P. G.&Green, P. H.**(2005). Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clinical pediatrics*;44(3):249-258.
230. **Murray, J. A., Watson, T., Clearman, B.&Mitros, F.**(2004). Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*;79(4):669-673.
231. **Harris, L. A., Park, J. Y., Voltaggio, L.&Lam-Himlin, D.**(2012). Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal endoscopy*;76(3):625-640.
232. **Therrien, A., Kelly, C. P.&Silvester, J. A.**(2020). Celiac disease: extraintestinal manifestations and associated conditions. *Journal of clinical gastroenterology*;54(1):8.
233. **Carroccio, A., Iannitto, E., Cavataio, F., Montalto, G., Tumminello, M., Campagna, P., Lipari, M. G., Notarbartolo, A.&Iacono, G.**(1998). Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci*;43(3):673-678. 1998/04/16. doi: 10.1023/a:1018896015530.
234. **El-Hodhod, M. A., El-Agouza, I. A., Abdel-Al, H., Kabil, N. S.&Bayomi, K. A.**(2012). Screening for celiac disease in children with dental enamel defects. *ISRN Pediatr*;2012:763783. 2012/06/22. doi: 10.5402/2012/763783.
235. **Hernandez, L.&Green, P. H.**(2006). Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Current gastroenterology reports*;8(5):383-389.
236. **Zawahir, S., Safta, A.&Fasano, A.**(2009). Pediatric celiac disease. *Current opinion in pediatrics*;21(5):655-660.
237. **Kaukinen, K., Halme, L., Collin, P., Färkkilä, M., Mäki, M., Vehmanen, P., Partanen, J.&Höckerstedt, K.**(2002). Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*;122(4):881-888.
238. **Valentino, R., Savastano, S., Tommaselli, A. P., Dorato, M., Scarpitta, M. T., Gigante, M., Micillo, M., Paparo, F., Petrone, E.&Lombardi, G.**(1999). Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Hormone Research in Paediatrics*;51(3):124-127.
239. **Francis, J., Carty, J. E.&Scott, B. B.**(2002). The prevalence of coeliac disease in rheumatoid arthritis. *European journal of gastroenterology & hepatology*;14(12):1355-1356.
240. **Kero, J., Gissler, M., Hemminki, E.&Isolauri, E.**(2001). Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*;108(5):781-783.
241. **Ridker, P. M., Rifai, N., Pfeffer, M. A., Sacks, F. M., Moye, L. A., Goldman, S., Flaker, G. C.&Braunwald, E.**(1998). Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*;98(9):839-844.
242. **Bianchi, M. L.**(2007). Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*;41(4):486-495.
243. **Larussa, T., Suraci, E., Nazionale, I., Abenavoli, L., Imeneo, M.&Luzza, F.**(2012). Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterology research and practice*;2012.

244. **Bernstein, C. N., Leslie, W. D.&Leboff, M. S.**(2003). AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*;124(3):795-841.
245. **Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J.&Lundin, K. E.**(2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*;7(5):583-613.
246. **Grace-Farfaglia, P.**(2015). Bones of contention: Bone mineral density recovery in celiac disease—A systematic review. *Nutrients*;7(5):3347-3369.
247. **Tau, C., Mautalen, C., De Rosa, S., Roca, A.&Valenzuela, X.**(2006). Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a gluten-free diet. *European journal of clinical nutrition*;60(3):358-363.
248. **Scotta, M., Salvatore, S., Salvatoni, A., De Amici, M., Ghiringheili, D., Broggin, M.&Nespoli, L.**(1997). Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*;92(8).
249. **Mora, S.**(2008). Celiac disease in children: impact on bone health. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*;9(2):123-130.
250. **Bernstein, C. N.&Leslie, W. D.**(2003). The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*;15(8):857-864.
251. **Fornari, M. C., Pedreira, S., Niveloni, S., González, D., Diez, R. A., Vázquez, H., Mazure, R., Sugai, E., Smecuol, E.&Boerr, L.**(1998). Pre-and post-treatment serum levels of cytokines IL-1 β , IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? *The American journal of gastroenterology*;93(3):413-418.
252. **Taranta, A., Fortunati, D., Longo, M., Rucci, N., Iacomino, E., Aliberti, F., Facciuto, E., Migliaccio, S., Bardella, M. T.&Dubini, A.**(2004). Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with celiac disease. *Journal of Bone and Mineral Research*;19(7):1112-1121.
253. **Garrote, J. A., Gómez-González, E., Bernardo, D., Arranz, E.&Chirido, F.**(2008). Celiac disease pathogenesis: the proinflammatory cytokine network. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;47:S27-S32.
254. **Deetrick, B.** (2002). *Manual of clinical laboratory immunology*: American Society Microbiology.
255. **Leffler, D. A.&Schuppan, D.**(2010). Update on serologic testing in celiac disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*;105(12):2520-2524.
256. **Basso, D., Guariso, G., Fasolo, M., Pittoni, M., Schiavon, S., Fogar, P., Greco, E., Navaglia, F., Zambon, C.-F.&Plebani, M.**(2006). A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;43(5):613-618.
257. **Holding, S., Wilson, F.&Spradbery, D.**(2014). Clinical evaluation of the Bioplex 2200 celiac IgA and IgG kits—A novel multiplex screen incorporating an integral check for IgA deficiency. *Journal of immunological methods*;405:29-34.
258. **Vivas, S., de Morales, J. G. R., Riestra, S., Arias, L., Fuentes, D., Alvarez, N., Calleja, S., Hernando, M., Herrero, B.&Casqueiro, J.**(2009). Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World journal of gastroenterology: WJG*;15(38):4775.

259. **Elli, L., Ferretti, F., Orlando, S., Vecchi, M., Monguzzi, E., Roncoroni, L.&Schuppan, D.**(2019). Management of celiac disease in daily clinical practice. *European journal of internal medicine*;61:15-24.
260. **Aydoğdu, S.&Tümgör, G.**(2005). Çölyak hastalığı. *Güncel Pediatri*;3(1):47-53.
261. **Sugai, E., Vázquez, H., Nachman, F., Moreno, M. L., Mazure, R., Smecuol, E., Niveloni, S., Cabanne, A., Kogan, Z.&Gómez, J. C.**(2006). Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*;4(9):1112-1117.
262. **Barbato, M., Maiella, G., Di Camillo, C., Guida, S., Valitutti, F., Lastrucci, G., Mainiero, F.&Cucchiara, S.**(2011). The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Digestive and Liver Disease*;43(6):465-469.
263. **Ensari, A.**(2010). Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Archives of pathology & laboratory medicine*;134(6):826-836.
264. **Lee, S. K.&Green, P. H.**(2005). Endoscopy in celiac disease. *Current opinion in gastroenterology*;21(5):589-594.
265. **Rubio-Tapia, A., Hill, I. D., Kelly, C. P., Calderwood, A. H.&Murray, J. A.**(2013). American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*;108(5):656.
266. **Oberhuber, G., Granditsch, G.&Vogelsang, H.**(1999). The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European journal of gastroenterology & hepatology*;11(10):1185-1194.
267. **Vidales, M. C., Zubillaga, P., Zubillaga, I.&Alfonso-Sánchez, M. A.**(2004). Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Human immunology*;65(4):352-358.
268. **Organization, W. H.**(1997). Oral Health Surveys: Basic methods 4th Edition. (pp.10-51) Geneva
269. **Aine, L., Mäki, M., Collin, P.&Keyriläinen, O.**(1990). Dental enamel defects in celiac disease. *Journal of Oral Pathology & Medicine*;19(6):241-245.
270. **Weerheijm, K. L.**(2004). Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dental update*;31(1):9-12.
271. **Fagrell, T. G., Salmon, P., Melin, L.&Norén, J. G.**(2013). Onset of molar incisor hypomineralization (MIH). *Swed Dent J*;37(2):61-70.
272. **Fagrell, T. G., Ludvigsson, J., Ullbro, C., Lundin, S.-A.&Koch, G.**(2011). Aetiology of severe demarcated enamel opacities-an evaluation based on prospective medical and social data from 17,000 children. *Swed Dent J*;35(2):57-67.
273. **Serna, C., Vicente, A., Finke, C.&Ortiz, A. J.**(2016). Drugs related to the etiology of molar incisor hypomineralization: a systematic review. *The Journal of the American Dental Association*;147(2):120-130.
274. **Krzywicka, B., Herman, K., Kowalczyk-Zajac, M.&Pytrus, T.**(2014). Celiac disease and its impact on the oral health status-review of the literature. *Adv Clin Exp Med*;23(5):675-681.
275. **Shannahan, S.&Leffler, D. A.**(2017). Diagnosis and updates in celiac disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*;27(1):79-92.

276. **Karlin, S., Karlin, E., Meiller, T.&Bashirelahi, N.**(2016). Dental and oral considerations in pediatric celiac disease. *Journal of Dentistry for Children*;83(2):67-70.
277. **Paul, S., Kirkham, E., John, R., Staines, K.&Basude, D.**(2016). Coeliac disease in children—an update for general dental practitioners. *British Dental Journal*;220(9):481-485.
278. **Pastore, L., Campisi, G., Compilato, D.&Muzio, L. L.**(2008). Orally based diagnosis of celiac disease: current perspectives. *Journal of dental research*;87(12):1100-1107.
279. **Torres, P. M. M., Marçal, F. F., Ponte, E. D., Martins, R. A. R. C., Costa, F. W. G., Fonteles, C. S. R.&Ribeiro, T. R.**(2016). Systemic and oral aspects in celiac disease for dentistry.
280. **Macho, V. M. P., Coelho, A. S., e Silva, D. M. V.&de Andrade, D. J. C.**(2017). Oral manifestations in pediatric patients with coeliac disease—a review article. *The Open Dentistry Journal*;11:539.
281. **Sedghizadeh, P. P., Shuler, C. F., Allen, C. M., Beck, F. M.&Kalmar, J. R.**(2002). Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*;94(4):474-478.
282. **Chiang, C.-P., Chang, J. Y.-F., Wang, Y.-P., Wu, Y.-H., Wu, Y.-C.&Sun, A.**(2019). Recurrent aphthous stomatitis—Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association*;118(9):1279-1289.
283. **Shahraki, T., Mehr, S. O., Hill, I. D.&Shahraki, M.**(2019). A Comparison of the Prevalence of Dental Enamel Defects and Other Oral Findings in Children with and without Celiac Disease. *Iranian Journal of Pediatrics*;29(1).
284. **Procaccini, M., Campisi, G., Bufo, P., Compilato, D., Massacesi, C., Catassi, C.&Muzio, L. L.**(2007). Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head & face medicine*;3(1):1-6.
285. **Cantekin, K., Arslan, D.&Delikan, E.**(2015). Presence and distribution of dental enamel defects, recurrent aphthous lesions and dental caries in children with celiac disease. *Pakistan Journal of Medical Sciences*;31(3):606.
286. **de Carvalho, F. K., de Queiroz, A. M., da Silva, R. A. B., Sawamura, R., Bachmann, L., da Silva, L. A. B.&Nelson-Filho, P.**(2015). Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*;119(6):636-643.
287. **Beniwal, N., Ameta, G.&Chahar, C. K.**(2017). Celiac disease in children with severe acute malnutrition (SAM): a hospital based study. *The Indian Journal of Pediatrics*;84(5):339-343.
288. **Ertekin, V., SÜMBÜLLÜ, M. A., Tosun, M. S., SELİMOĞLU, M. A., Kara, M.&Kilic, N.**(2012). Oral findings in children with celiac disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*;42(4):613-617.
289. **Nieri, M., Tofani, E., Defraia, E., Giuntini, V.&Franchi, L.**(2017). Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Journal of dentistry*;65:1-10.
290. **Campisi, G., Di Liberto, C., Carroccio, A., Compilato, D., Iacono, G., Procaccini, M., Di Fede, G., Muzio, L. L., Craxi, A.&Catassi, C.**(2008). Coeliac disease: oral ulcer prevalence,

assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Digestive and Liver Disease*;40(2):104-107.

291. **Bucci, P., Carile, F., Sangianantoni, A., D'Angiò, F., Santarelli, A.&Lo Muzio, L.**(2006). Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatrica*;95(2):203-207.

292. **Zoumpoulakis, M., Fotoulaki, M., Topitsoglou, V., Lazidou, P., Zouloumis, L.&Kotsanos, N.**(2019). Prevalence of dental enamel defects, aphthous-like ulcers and other oral manifestations in celiac children and adolescents: a comparative study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*;43(4):274-280.

293. **Costacurta, M., Maturo, P., Bartolino, M.&Docimo, R.**(2010). Oral manifestations of coeliac disease.: A clinical-statistic study. *Oral & implantology*;3(1):12.

294. **Campisi, G., Di Liberto, C., Iacono, G., Compilato, D., Di Prima, L., Calvino, F., Di Marco, V., Lo Muzio, L., Sferrazza, C.&Scalici, C.**(2007). Oral pathology in untreated coelic disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*;26(11-12):1529-1536.

295. **Bramanti, E., Cicciù, M., Maticena, G., Costa, S.&Magazzù, G.**(2014). Clinical evaluation of specific oral manifestations in pediatric patients with ascertained versus potential coeliac disease: a cross-sectional study. *Gastroenterology research and practice*;2014.

296. **Lähteenoja, H., Toivanen, A., Viander, M., Mäki, M., Irjala, K., Rähä, I.&Syrjänen, S.**(1998). Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *European journal of oral sciences*;106(5):899-906.

297. **Nakamura, S., Okamoto, M. R., Yamamoto, K., Tsurumoto, A., Yoshino, Y., Iwabuchi, H., Saito, I., Maeda, N.&Nakagawa, Y.**(2017). The Candida species that are important for the development of atrophic glossitis in xerostomia patients. *BMC oral health*;17(1):1-8.

298. **Oza, N.&Doshi, J. J.**(2017). Angular cheilitis: A clinical and microbial study. *Indian Journal of Dental Research*;28(6):661.

299. **BIÇAK, D. A., Urganci, N., AKYÜZ, S., Merve, U., Kizilkan, N. U., Burçin, A.&Yarat, A.**(2018). Clinical evaluation of dental enamel defects and oral findings in coeliac children. *European oral research*;52(3):150-156.

300. **Rashid, M., Zarkadas, M., Anca, A.&Limeback, H.**(2011). Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc*;77(b39):1-6.

301. **Moreau, L. V., Dicky, O., Mas, E., Noirrit, E., Marty, M., Vaysse, F.&Olives, J.-P.**(2021). Oral manifestations of celiac disease in French children. *Archives de Pédiatrie*;28(2):105-110.

302. **Altuntaş, B., Gül, H., Yarali, N.&Ertan, U.**(1999). Etiology of chronic diarrhea. *The Indian Journal of Pediatrics*;66(5):657-661.

303. **Rashid, M., Cranney, A., Zarkadas, M., Graham, I. D., Switzer, C., Case, S., Molloy, M., Warren, R. E., Burrows, V.&Butzner, J. D.**(2005). Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics*;116(6):e754-e759.

304. **Kuloğlu, Z., Kırşacıoğlu, C. T., Kansu, A., Ensari, A.&Girgin, N.**(2009). Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei medical journal*;50(5):617-623.

305. **Dane, A.&Gürbüz, T.**(2016). Clinical evaluation of specific oral and salivary findings of coeliac disease in eastern Turkish paediatric patients. *EuropEan Journal of paediatric dentistry*;17(1):53-56.

306. **Priovolou, C., Vanderas, A.&Papagiannoulis, L.**(2004). A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with and without coeliac disease. *European Journal of Paediatric Dentistry*;5(2):102-106.
307. **Páez, E. O., Lafuente, P. J., García, P. B., Lozano, J. M.&Calvo, J. L.**(2008). Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*;106(1):74-78.
308. **Avşar, A.&Kalaycı, A. G.**(2008). The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turkish Journal of Pediatrics*;50(1).
309. **Farmakis, E., Puntis, J.&Toumba, K.**(2005). Enamel defects in children with coeliac. *European Journal of Paediatric Dentistry*:129.
310. **Bolguel, B. S., ARSLANOĞLU, Z., TÜMEN, E. C., Yavuz, I., Celenk, S.&Atakul, F.**(2009). Significance of oral symptoms in early diagnosis and treatment of celiac disease. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*;29(3):599-604.
311. **Velló, M., Martínez-Costa, C., Catalá, M., Fons, J., Brines, J.&Guijarro-Martínez, R.**(2010). Prenatal and neonatal risk factors for the development of enamel defects in low birth weight children. *Oral diseases*;16(3):257-262.
312. **Muñoz, F., Del Río, N., Sónora, C., Tiscornia, I., Marco, A.&Hernández, A.**(2012). Enamel defects associated with coeliac disease: putative role of antibodies against gliadin in pathogenesis. *European Journal of Oral Sciences*;120(2):104-112.
313. **Aine, L.**(1986). Dental enamel defects and dental maturity in children and adolescents with coeliac disease. *Proceedings of the Finnish Dental Society Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia*;82:1-71.
314. **Maki, M., Aine, L., Lipsanen, V.&Koskimies, S.**(1991). Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *The Lancet*;337(8744):763-764.
315. **da Silva, P. C., de Almeida, P. D. V., Machado, M. Â. N., de Lima, A. A. S., Grégio, A. M. T., Trevilatto, P. C.&Azevedo-Alanis, L. R.**(2008). Oral manifestations of celiac disease: A case report and review of the literature.
316. **Cheng, J., Malahias, T., Brar, P., Minaya, M. T.&Green, P. H.**(2010). The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *Journal of clinical gastroenterology*;44(3):191-194.
317. **Majorana, A., Bardellini, E., Ravelli, A., Plebani, A., Polimeni, A.&Campus, G.**(2010). Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *International Journal of Paediatric Dentistry*;20(2):119-124.
318. **Souto-Souza, D., da Consolação Soares, M. E., Rezende, V. S., de Lacerda Dantas, P. C., Galvão, E. L.&Falci, S. G. M.**(2018). Association between developmental defects of enamel and celiac disease: A meta-analysis. *Arch Oral Biol*;87:180-190. 2018/01/07. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.025.
319. **Shteyer, E., Berson, T., Lachmanovitz, O., Hidas, A., Wilschanski, M., Menachem, M., Shachar, E., Shapira, J., Steinberg, D.&Moskovitz, M.**(2013). Oral health status and salivary properties in relation to gluten-free diet in children with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;57(1):49-52.
320. **Mina, S., Riga, C., Azcurra, A. I.&Brunotto, M.**(2012). Oral ecosystem alterations in celiac children: a follow-up study. *Archives of Oral Biology*;57(2):154-160.

321. **Izabela-Taiatella-Siqueira-Alves Cruz, F., Fraiz, C., Celli, A.&Amenabar, J.-M.**(2018). Dental and oral manifestations of celiac disease. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*;23(6):e639.
322. **Trotta, L., Biagi, F., Bianchi, P. I., Marchese, A., Vattiato, C., Balduzzi, D., Collesano, V.&Corazza, G. R.**(2013). Dental enamel defects in adult coeliac disease: prevalence and correlation with symptoms and age at diagnosis. *European Journal of Internal Medicine*;24(8):832-834.
323. **Acar, S., Yetkiner, A. A., Ersin, N., Oncag, O., Aydogdu, S.&Arıkan, C.**(2012). Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. *Medical Principles and Practice*;21(2):129-133.
324. **Macho, V. M. P., de Barros Menéres, M. C. A., e Silva, D. M. V.&de Andrade, D. J. C.**(2020). The difference in symmetry of the enamel defects in celiac disease versus non-celiac pediatric population. *Journal of Dental Sciences*;15(3):345-350.
325. **Kuklik, H. H., Cruz, I. T. S. A., Celli, A., Fraiz, F. C.&ASSUNÇÃO, L. R. d. S.**(2020). Molar incisor hypomineralization and celiac disease. *Arquivos de Gastroenterologia*;57:167-171.
326. **Green, P. H.&Jabri, B.**(2003). Coeliac disease. *The Lancet*;362(9381):383-391.
327. **Tursi, A., Brandimarte, G.&Giorgetti, G. M.**(2003). Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*;37(5):387-391.
328. **Portella, P. D., Menoncin, B. L. V., de Souza, J. F., de Menezes, J. V. N. B., Fraiz, F. C.&Assunção, L. R. d. S.**(2019). Impact of molar incisor hypomineralization on quality of life in children with early mixed dentition: a hierarchical approach. *International journal of paediatric dentistry*;29(4):496-506.
329. **Leach, S. T., Aurangzeb, B.&Day, A. S.**(2008). Coeliac disease screening in children: assessment of a novel anti-gliadin antibody assay. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*;22(5):327-333.
330. **Stern, M.&Disease, W. G. o. S. S. f. C.**(2000). Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*;31(5):513-519.
331. **Rostom, A., Dubé, C., Cranney, A., Saloojee, N., Sy, R., Garritty, C., Sampson, M., Zhang, L., Yazdi, F.&Mamaladze, V.**(2005). The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*;128(4):S38-S46.
332. **Sulkanen, S., Halttunen, T., Laurila, K., Kolho, K.-L., Korponay-Szabó, I. R., Sarnesto, A., Savilahti, E., Collin, P.&Mäki, M.**(1998). Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*;115(6):1322-1328.
333. **Horvath, K.&Hill, I. D.**(2002). Anti-tissue transglutaminase antibody as the first line screening for celiac disease: good-bye antigliadin tests? *The American journal of gastroenterology*;97(11):2702.
334. **Hill, I.**(2004). NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. *Bethesda: US National Institutes of Health*:27-31.
335. **Parizade, M., Bujanover, Y., Weiss, B., Nachmias, V.&Shainberg, B.**(2009). Performance of serology assays for diagnosing celiac disease in a clinical setting. *Clinical and Vaccine Immunology*;16(11):1576-1582.

336. **Basso, D., Guariso, G., Fogar, P., Meneghel, A., Zambon, C.-F., Navaglia, F., Greco, E., Schiavon, S., Rugge, M.&Plebani, M.**(2009). Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow-up in children. *Clinical chemistry*;55(1):150-157.
337. **Donaldson, M. R., Firth, S. D., Wimpee, H., Leiferman, K. M., Zone, J. J., Horsley, W., O’Gorman, M. A., Jackson, W. D., Neuhausen, S. L.&Hull, C. M.**(2007). Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in pediatric celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*;5(5):567-573.
338. **Abrams, J. A., Brar, P., Diamond, B., Rotterdam, H.&Green, P. H.**(2006). Utility in clinical practice of immunoglobulin a anti-tissue transglutaminase antibody for the diagnosis of celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*;4(6):726-730.
339. **Fasano, A., Berti, I., Gerarduzzi, T., Not, T., Colletti, R. B., Drago, S., Elitsur, Y., Green, P. H., Guandalini, S.&Hill, I. D.**(2003). Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine*;163(3):286-292.
340. **Mäki, M., Mustalahti, K., Kokkonen, J., Kulmala, P., Haapalahti, M., Karttunen, T., Ilonen, J., Laurila, K., Dahlbom, I.&Hansson, T.**(2003). Prevalence of celiac disease among children in Finland. *New England Journal of Medicine*;348(25):2517-2524.
341. **Barker, C. C., Mitton, C., Jevon, G.&Mock, T.**(2005). Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics*;115(5):1341-1346.
342. **Chan, A.-W., Butzner, J. D., McKenna, R.&Fritzler, M. J.**(2001). Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics*;107(1):e8-e8.

8. EKLER

Ek A: Etik Kurul Kararı

Ek B: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Ek C: Hasta Takip Formu



Ek A: Etik Kurul Kararı

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı/Tarih ve Sayı: 20.05.2021-E.16681

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çölyak teşhisi için 0-5 yaş arası çocuklarda yapılmış olan serolojik test değerlerinin, daimi dişlerde görülen mine defekleri ile ilişkinin belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

21.04.2021

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŐVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Meltem BAKKAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Pedodonti			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç diş klinik araştırma (Akademik amaçlı münferit çalışma)		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEğERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŐURÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	

Sayfa 1 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMAN

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSE4DY57Z2&eS=16681> adresinden yapılabilir.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çalyak teşhisi için 0-5 yaş arası çocuklarda yapılmış olan serolojik test değerlerinin, daimi dişlerde görülen mine defektleri ile ilişkinin belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı		Açıklama
DEğERLENDİRİLEN DİğER BELGELER	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	01.12.2019 tarihli, 15.04.2021 imza tarihli
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİğER:	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Klinik Araştırma Başvuru Formu (01.12.2019)</p> <p>- Sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacılara ait özeęmiő formları</p> <p>- Çalışmanın Helsinki Bildirgesi, İKÜ/İLU' ya uygun yürütüleceğine dair taahhütname</p> <p>- Araştırma ile ilgili yayımlar</p>
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 6/29	Tarih: 21.04.2021	
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>		

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMAN

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıőtir. Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSE4DY57Z2&eS=16681> adresinden yapılabilir.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAşTIRMANIN AÇIK ADI	Çölyak teşhisi için 0-5 yaş arası çocuklarda yapılmış olan serolojik test değerlerinin, daimi dişlerde görülen mine defektleri ile ilişkinin belirlenmesi
VARSA ARAşTIRMANIN PROTOKOL KODU	

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIşMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAşKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Özcan KARAMAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Özcan KARAMAN	İç Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selhattin TUĞRUL	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Arzu şAKUL	Tıbbi Farmakoloji	Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emel TORUN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Akçahan GEPDİREMEN	Tıbbi Farmakoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ümmihan İşOğLU	Fizyoloji	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ebru HACIOSMANOğLU	Biyofizik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Meltem BAKKAL	Pedodonti	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Alper YENİGÜN	Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL	Bioistatistik ve Tıp Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Tülin KUZU	Sivil Üye	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat şevkiye KARAHAN	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Sayfa 3 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMANBu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSE4DY57Z2&eS=16681> adresinden yapılabilir.

Ek B: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	Doküman Kodu: ÜNV-GOAEK-FRM-002	Yayın Tarihi: 17.09.2019	Revizyon No: 01	Revizyon Tarihi: 19.02.2020

CALISMANIN ADI: Çölyak teşhisi için 0-5 yaş arası çocuklarda yapılmış olan serolojik test değerlerinin, daimi dişlerde görülen mine defektleri ile ilişkisinin belirlenmesi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamamız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu'nu** imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

CALISMANIN KONUSU VE AMACI

Bu araştırmanın amacı, çölyak teşhisi için 0-5 yaş arası çocuklarda yapılmış olan serolojik test değerlerinin, daimi dişlerde görülen mine defektleri ile ilişkisinin belirlenmesi ve AGA seviyelerine göre değerlendirilmesidir. Çalışmaya dahil edilen gönüllüler için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği kliniğinde, diş muayenesi yapılması planlanmaktadır.

CALISMA İŞLEMLERİ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 2009-2019 tarihleri arasında başvuran 0-5 yaş arası çocuk hastalara ait kayıtlardan, CD şüphesi ile yapılan AGA, EMA ve tTG testlerine ulaşılabilecektir. Bu kayıtlara ait çocuk hastalardan şu anda 4 daimi birinci büyük azı dişi ağızda olanlar, intraoral muayene için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Kliniği'ne çağrılacaktır. Çalışmaya katılmak için gönüllü olan çocuklara ve ebeveynlere onam formu imzlatılacaktır. Her çocuk için, gluten ile ilişkili rahatsızlıklara/bozukluklara ait semptomları belirlemek için hazırlanan anket formu (hasta takip formunda belirtilmiştir) ebeveyn eşliğinde doldurulacaktır. Ardından intraoral muayene yapılacaktır. DMFT (D; decayed, çürük, M; missing, kayıp ve F; filled, dolgu) dipleri göstermektedir.) indeksi ile çürük tayini ve Aime'nun sınıflamasına göre mine defektlerinin değerlendirilmesi gerçekleştirilecektir.

CALISMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?

Çölyak teşhisi için yapılan serolojik test değerlerinin, daimi dişlerde görülen mine defektleri ile ilişkisi saptanacak ve bu konuda bilimsel literatüre katkıda bulunulacaktır.

BU CALISMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

CALISMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya

 BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	Doküman Kodu: ÜNV-GOAEK-FRM-002	Yayın Tarihi: 17.09.2019	Revizyon No: 01	Revizyon Tarihi: 19.02.2020

çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BASVURULACAK KİŞİLER:

ADI : Deniz BAŞARAN

GÖREVİ : Araş. Gör.

TELEFON :

CALISMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı		Tarih ve İmza	
Telefon			

Vasi (var ise) Adı Soyadı		Tarih ve İmza	
Telefon			

Görüşme Tanığı Adı Soyadı		Tarih ve İmza	
Telefon			

Araştırmacı Adı Soyadı		Tarih ve İmza	
Telefon			

Ek C: Hasta Takip Formu

Ek 1: hasta takip formu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
Klinik Araştırma Takip Formu

Çalışmanın adı: "Çölyak teşhisi için 0-5 yaş arası çocuklarda yaygın olan serolojik test değerlerinin, daimi dışlarda görülen mine defektleri ile ilişkisinin belirlenmesi"

Hastanın adı:

Doğum tarihi:

Muayene tarihi:

Cinsiyet:

Oral semptomlar:	var	yok	GIS semptomlar:	var	yok
Rekürant Aftöz Stomatit			Ishal		
Fissürlü dil			Abdominal ağrı		
Anguler Cheilitis			Kusma		
Gecikmiş diş sürmesi			Kabızlık		
Tükürük bezi fonk. boz.			Karında şişlik		
Atrofik glossit			Anoreksia		
Oral liken planus			Midede gaz		
Diş çürüğü			Düzensiz bağırsak alışkanlığı		
Oral ülser					

Serolojik test değerleri: (AGA için negatif değer <12, şüpheli değer 12-18, pozitif değer >18 İTG için negatif değer <12, şüpheli değer 12-18, pozitif değer >18 EMA için negatif değer <1:10)	Test zamanı:
AGA	
İTG	
EMA	

GRUP ADI:

Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
Klinik Araştırma Takip Formu

Çalışmanın adı: "Cebvak tespiti için 0-5 yaş arası çocuklarda varlığını gösteren serolojik test değerlerinin, daimi dişlerde görülen mine defektleri ile ilişkisinin belirlenmesi"

İntraoral muayene bulguları			
dmf-t	d:	m:	f:
DMF-T	D:	M:	F:

Mine Defekti (Aine sınıflaması):

Diş numarası	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Defekt derecesi														
Defekt derecesi														
Diş numarası	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

9. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Deniz Başaran
Doğum Tarihi ve Yeri :
E-posta :
Lisans : 2018, İstanbul Medipol Üniversitesi Dış
Hekimliği Fakültesi

