



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

**MOLAR KESİCİ HİPOMİNERALİZASYONU TEŞHİS EDİLEN
ÇOCUKLARDA GLUTEN İLE İLİŞKİLİ RAHATSIZLIKLARIN
VARLIĞININ SEROLOJİK VE GENETİK TESTLER İLE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Ayşegül VERİM ÇİÇEKÇİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Meltem BAKKAL

OCAK 2021

Kurum: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

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

Anabilim Dalı: Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

Tez Sahibi: AYŞEGÜL VERİM ÇİÇEKÇİ

Tez Başlığı: MOLAR KESİCİ HİPOMİNERALİZASYONU TEŞHİS EDİLEN ÇOCUKLARDA GLUTEN İLE İLİŞKİLİ RAHATSIZLIKLARIN VARLIĞININ SEROLOJİK VE GENETİK TESTLER İLE İNCELENMESİ

İmza

Jüri Bşk. (Danışman)	Doç. Dr. Meltem BAKKAL Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D.
Üye	Prof. Dr. Betül KARGÜL Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D.
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Pınar KINAY TARAN Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D.
Üye (Yedek)	Doç. Dr. Başak DURMUŞ Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D.
Üye (Yedek)	Dr. Öğr. Üyesi Şerife ÖZDEMİR 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

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olup yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, ilgisi ve sevgisiyle tüm eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen danışman hocam; Sayın Doç. Dr. Meltem BAKKAL'a

Uzmanlık eğitimim süresince bana verdikleri eğitim, bilgi, destek ve anlayışları nedeniyle Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şerife ÖZDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sarp KAYA, Dr. Öğr. Üyesi Pınar KINAY TARAN, Dr. Öğr. Üyesi Gülçin DOĞUSAL'a

Uzmanlık tezi çalışmam boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR'e Bugünlere gelebilmem için her türlü özveri ve fedakârlığı gösteren, hayatım boyunca her konuda beni destekleyen sonsuz sevgileriyle yanımda olan sevgili annem Semra VERİM, babam Alırıza VERİM, kardeşlerim Nesligül VERİM ÖZTÜRK ve Cem VERİM'e

Birlikte vakit geçirmekten keyif aldığım mesleki olarak beni her zaman desteklemelerinin yanısıra çok kıymetli dostlukları için Uzm. Dt. Başak GÜNAY ve Uzm. Dt. Narmin MAMMADLI'ye

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden beri naifliğiyle, hayata bakış açısıyla sohbet etmekten mutlu olduğum sevgili dostum Uzm. Dt. Elifhan ALAGÖZ'e

Mesleki başarılarına çok saygı duyduğum her zaman gösterdikleri samimiyet ve destekleri için sevgili meslektaşlarım Dt. Şerife ŞAHİN ve Dt. Taha AKTAŞ'a

Yaptığımız tedavilerin görünmez kahramanları olan, birlikte çalıştığımız için şanslı olduğumu düşündüğüm kliniğimizin değerli dental asistanları İrem ÖZİNAL, Elif AK, Mümine AYGÜL, Burcu GÖNÜL, Mahsun TEMEL, Tuğba BİNGÖL, Mukaddes Coşar, Tuğçe KAYA, Buse ÖZDEMİR, Serpil GÜL ve Hülya YILDIRIM'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bana gösterdiği anlayış, sabır ve sonsuz destek için eşim Aydın ÇİÇEKÇİ'ye

Varlığıyla hayatımı güzelleştiren canım oğlum Ali ÇİÇEKÇİ'ye

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (Proje No: 3410255) biriminden destek alınmıştır.

Ayşegül VERİM ÇİÇEKÇİ



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.

Ayşegül VERİM ÇİÇEKÇİ



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SEMBOLLER ve KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dış Gelişimi	3
2.1.1. Proliferasyon dönemi (Tomurcuk ve Takke evreleri)	3
2.1.2. Histodiferansiyasyon dönemi (Çan evresi)	4
2.1.3. Histogenez dönemi (Apozisyon ve Mineralizasyon)	4
2.2. Mine Gelişimi.....	5
2.2.1. Hazırlık aşaması	5
2.2.2. Salgılama aşaması	5
2.2.3. Geçiş aşaması	6
2.2.4. Olgunlaşma aşaması	6
2.3. Gelişimsel Defektler	6
2.3.1. Mine hipoplazisi	7
2.3.2. Mine hipomineralizasyonu	7
2.4. Büyük Azı Keser Hipomineralizasyonu	8
2.4.1. Prevalans.....	9
2.4.2. Etiyoloji	10
2.4.3. Ayırıcı tanı.....	11
2.4.4. MIH'a özgü klinik zorluklar.....	12
2.5. Tedavi yaklaşımları.....	13
2.5.1. Koruyucu tedaviler	13
2.5.2. Fissür örtücüler	14
2.5.3. Kesici dişlerin tedavisi	14
2.5.4. Kavite tasarımı.....	15
2.5.5. Cam iyonomer restorasyonlar.....	16
2.5.6. Kompozit rezin restorasyonlar	16
2.5.7. Önceden şekillendirilmiş prefabrike metal kronlar (PMC)	16
2.5.8. Döküm restorasyonlar	17
2.5.9. Çekim ve ortodontik tedavi	17
2.6. Gluten ile İlişkili Rahatsızlıklar	18
2.6.1. Buğday alerjisi	18
2.6.2. Çölyak olmayan gluten duyarlılığı	19
2.6.3. Çölyak hastalığı	19
2.6.4. Epidemiyoloji	21
2.6.5. Patogenez.....	22
2.6.6. Klinik bulgular.....	24
2.6.7. Tanı.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29

3.1.	Etik Kurul Onayı.....	29
3.2.	Proje Onayı.....	29
3.3.	Hasta Seçimi	29
3.4.	Serolojik Testler	33
3.5.	Genetik Testler	33
3.6.	İstatistiksel Analiz	34
4.	BULGULAR	35
4.1.	Anket Bulguları	36
4.1.1.	Oral semptomlara ait bulgular	36
4.1.2.	Genel semptomlara ait bulgular.....	37
4.2.	Serolojik Test Sonuçlarına ait Bulgular	41
4.3.	Genetik Test Sonuçlarına ait Bulgular	42
4.4.	Gluten ile ilişkili hastalık şüphesi bulunan çocukların değerlendirilmesi	43
5.	TARTIŞMA	46
6.	SONUÇLAR	64
7.	KAYNAKLAR	67
8.	EKLER	80
9.	ÖZGEÇMİŞ	89

Sayfa

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

Anti-tTG2	: Anti-Doku Transglutaminaz 2
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Antigliadin Antikorları
BAKH	: Büyük Azı Keser Hipomineralizasyonu
CD	: Çölyak Hastalığı (Celiac disease)
CPP-AC	: Kazein Fosfatetid-Amorphus Kalsiyum Fosfat
CD4	: Cluster of Differentiation 4
DED	: Developmental Enamel Defect
DEJ	: Dentin-Enamel Junction
DM	: Diabetes Mellitus
DMFT	: Çürük, Dolgulu ve Eksik Diş Sayısı (sürekli dişlenme)
deft	: Çürük, Dolgulu ve Eksik Diş Sayısı (süt dişlenme)
DGP	: Deamide Gliadin Peptid
EAPD	: Avrupa Çocuk Diş Hekimliği Akademisi (European Academy of Paediatric Dentistry)
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği
EMA	: Endomisyum Antikorları
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GFD	: Glutensiz Diyet (Gluten-Free Diet)
GIS	: Glass Ionomer Cements (Cam İyonomer Siman)
GS	: Gluten Sensitivity (Gluten duyarlılığı)
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni (Humon Leucocyte Antigen)
IgE	: İmmüoglobulin E
IFA	: İmmün Floresan Antikor
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Major Histokompatibilite Kompleksi)
MIH	: Molar Incisor Hypomineralization (Molar Kesici Hipomineralizasyonu)
NCGS	: Çölyak Olmayan Gluten Duyarlılığı (Non-Celiac Gluten Sensitivity)
NASPGHAN	: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği
OLP	: Oral Liken Planus
PCB	: Poliklorlubifenil
PMC	: Prefabrike Metal Kronlar
RAS	: Recurrent Aphthous Stomatitis
RMGICs	: Rezin Modifiye Cam İyonomer Simanlar
WA	: Buğday Alerjisi (Wheat Allergy)

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1: Ülkelere Göre MIH Dağılımı [41]	9
Tablo 2.2: MIH'ın en olası nedenleri.....	11
Tablo 2.3: Rezin İnfiltrasyon Sistemi (Icon®) [79, 80].....	15
Tablo 2.4: Çölyak hastalığı, NCGD ve buğday alerjisi arasındaki klinik ve patolojik farklılıklar.....	20
Tablo 2.5: CD için serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü [1].....	26
Tablo 2.6: Çölyak hastalığının klinik tipleri	27
Tablo 4.1: Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi	35
Tablo 4.2: Grupların oral semptomlar açısından değerlendirilmesi.....	37
Tablo 4.3: Grupların genel semptomların görülme oranları açısından değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.4: Grupların genel semptomların görülme sıklıkları açısından değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4.5: Grupların serolojik test sonuçları açısından değerlendirilmesi.....	42
Tablo 4.6: Grupların genetik test sonuçları açısından değerlendirilmesi.....	43
Tablo 4.7: Çalışma grubunda hastalık şüphesi bulunan ve bulunmayan olguların oral ve genel semptomlar açısından değerlendirilmesi	44
Tablo 4.8: Çalışma grubunda hastalık şüphesi bulunan olguların serolojik ve genetik test sonuçları.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Patogenez.....	22
Şekil 3.1: MIH Seviyelerine Göre Klinik Görüntüleri; a) Hafif (mild) MIH.....	32



MOLAR KESİCİ HİPOMİNERALİZASYONU TEŞHİS EDİLEN ÇOCUKLARDA GLUTEN İLE İLİŞKİLİ RAHATSIZLIKLARIN VARLIĞININ SEROLOJİK VE GENETİK TESTLER İLE İNCELENMESİ

ÖZET

Molar Kesici Hipomineralizasyonu (MIH); ameloblastların matrix formasyonunda kalsiyum ve fosfat eksikliğine ya da mine proteinlerinin yeterince uzaklaştırılmamasına bağlı olarak, daimi 1. molar ve keserlerde meydana gelen bir mine defektidir. MIH'in etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı MIH lezyonları görülen çocuklarda, serolojik ve genetik testler kullanarak gluten ile ilişkili rahatsızlıkların varlığını araştırmaktır.

Çalışmamıza, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği'ne dental tedavi için başvuran, sistemik hastalığı olmayan, 7-13 yaş aralığında, 60 çocuk hasta dahil edilmiştir. MIH lezyonu olan 40 çocuk hasta ile çalışma grubu ve MIH lezyonu olmayan 20 çocuk hasta ile kontrol grubu oluşturulmuştur. Dental muayeneyi takiben, tüm çocuklara gluten ile ilişkili rahatsızlıkların oral ve genel semptomlarının varlığını değerlendiren anket soruları ebeveynleri eşliğinde sorulmuştur. Ardından tüm çocuklara, gluten ile ilişkili rahatsızlıkların teşhisinde yardımcı olan serolojik testler (Doku transglutaminaz IgA, Endomisyum Antikoru, Total IgA) ve genetik testler (HLA-DQ2 ve HLA-DQ8) yapılmıştır. Çalışmadan elde edilen bulgular IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı ile analiz edilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılması için Fisher's Exact Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Freeman Halton testleri, niceliksel verilerin karşılaştırılması için Student t test kullanılmıştır (p<0.05). Yapılan testler sonucu, MIH lezyonu olan 3 çocukta doku transglutaminaz antikoru sınır değerde iken, 3 çocukta da pozitif bulunmuştur. Bu çocuklardan 2 tanesinde doku transglutaminaz antikoru ile beraber, EMA, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 testleri de pozitif çıkmıştır. Çocuk Hastalıkları uzmanına yönlendirilen ve biyopsi sonucu çölyak teşhisi konulan bu 2 çocuk hastanın durumu, klinik ve serolojik-genetik testlerin çölyak erken teşhisindeki önemine dikkat çekmektedir. Gluten ile ilişkili rahatsızlıkları, MIH lezyonları ile ortak paydada buluşturan yeni çalışmaların yapılması bu çocukların ağız-diş sağlığının sağlanmasında da büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Molar Kesici Hipomineralizasyonu (MIH), gluten, çölyak hastalığı, genetik, mine defektleri

INVESTIGATION OF THE PRESENCE OF GLUTEN-RELATED DISEASES IN CHILDREN WITH MOLAR INCISOR HYPOMINERALIZATION BY SEROLOGICAL AND GENETIC TESTS

SUMMARY

Molar-Incisor Hypomineralization (MIH) is an enamel defect that occurs in permanent first molars and incisors due to calcium and phosphate deficiency in matrix formation of ameloblasts or inadequate removal of enamel proteins.

The etiology of MIH is not completely known. The aim of our study is to investigate the presence of gluten-related disorders in children who have MIH lesions by using serological and genetic tests.

60 pediatric patients with no systemic disease, aged 7-13, who applied to Bezmialem Vakif University Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics for dental treatment were included in our study. The study group was formed with 40 pediatric patients with MIH lesions and a control group with 20 pediatric patients without MIH lesions. Following the dental examination, all children answered the questionnaire with accompany of their parents, to evaluate the presence of oral and general symptoms of gluten-related disorders. Subsequently, serological tests (Tissue transglutaminase IgA, Endomysium Antibody, Total IgA) and genetic tests (HLA-DQ2 and HLA-DQ8) were performed on all children to help the diagnosis of gluten-related disorders. The findings obtained from the study were analyzed by IBM SPSS Statistics (IBM SPSS, Turkey) program. Fisher's Exact Chi-Square test, Continuity (Yates) Correction and Fisher-Freeman Halton tests were used to compare qualitative data and Student's t test was used to compare quantitative data ($p < 0.05$).

As a result of the tests performed, 3 positive and 3 limit values of tissue transglutaminase antibody were found in children with MIH lesions. EMA, HLA-DQ2 and HLA-DQ8 tests were also positive in 2 of these children. The condition of these 2 pediatric patients, who were referred to a pediatrician and diagnosed as celiac as a result of biopsy, draw attention to the importance of clinical and serological-genetic tests in early diagnosis of celiac. Conducting new studies that bring gluten-related disorders together with MIH lesions on a common ground is also of great importance in ensuring the oral and dental health of these children.

Keywords: Molar-Incisor Hypomineralization (MIH), gluten, celiac disease, genetics, enamel defects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gluten ile ilişkili rahatsızlıkları; 1) Çölyak hastalığı (celiac disease; CD), 2) buğday alerjisi (wheat allergy; WA), 3) çölyak olmayan gluten duyarlılığı (non-celiac gluten sensitivity; NCGS) şeklinde sınıflamak mümkündür.

1) Çölyak hastalığı insan lökosit antijeni HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 haplotiplerini taşıyan, genetik olarak duyarlı bireylerde meydana gelen buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten ve ilgili prolaminler tarafından tetiklenen bir immün sistem hastalığıdır. Değişken şiddet dereceleri, gastrointestinal sistem (GIS) şikayetleri ve çölyak spesifik otoantikörlerinin varlığı ile gelişen enflamatuvar bir enteropati ile karakterizedir. 2) Buğday alerjisi immün mekanizmaların aracılık ettiği ve mast hücre aktivasyonunu içeren buğday proteinlerine aşırı duyarlılık reaksiyonudur. İmmün yanıt, immünoglobulin E (IgE) aracılı ve IgE aracılı olmayan veya her ikisinin bir kombinasyonu şeklinde olabilir. WA en yaygın olarak gıda alerjisi şeklinde gelişmektedir. 3) Çölyak olmayan gluten duyarlılığı ise, hem CD hem de WA'nın dışlandığı bireylerde meydana gelen, tipik olarak gluten içeren gıdaların alımından kısa bir süre sonra ortaya çıkan ve hızlı bir şekilde kaybolan intestinal ve ekstraintestinal semptomların değişken bir kombinasyonu ile karakterize bir bozukluktur [1]. Bu hasta gruplarında glutenin oynadığı kritik rol, glutensiz diyet (gluten-free diet; GFD) sonrası, başlangıçta görülen klinik semptomların ortadan kaybolduğu, anti-transglütaminaz 2 antikörlerinin (anti-tTG2) normalize olduğu ve villus atrofinin azaldığı gerçeğiyle kanıtlanmıştır. NCGS, birçok durumda CD hastalarına benzer gastrointestinal veya ekstraintestinal semptomlarla tanımlanır ancak, bugüne dek bu hastalık için spesifik bir immünolojik mekanizma veya serolojik belirteç ortaya konulmamıştır. Bu semptomlar; a) GIS ile ilgili olanlar; ishal, karın ağrısı, kusma, kabızlık, karın şişkinliği, anoreksia, midede gaz toplanması, düzensiz bağırsak hareketleri [2, 3] b) genel semptomlar; dermatit herpetiformis, osteopeni ve osteoporoz, kısa boy, gecikmeli ergenlik, tedaviye cevap vermeyen demir eksikliği anemisi [2] ve c) oral semptomlar; daimi dişlerde mine hipoplazisi, aftöz stomatit, fissür dil, angular cheilitis, gecikmiş diş sürmesi, tükürük bezi fonksiyon bozukluğu,

atrofik glossit, oral liken planus, diş çürüğü ve oral ülserler [4-6] şeklinde olabilmektedir. Gluten duyarlılığının nörolojik belirtileriyle başvuran hastaların çoğunda gastrointestinal semptomlar olmayabilir, hatta çölyak hastalığı olan hastalarda bile gastrointestinal semptomlar bazen görülmemektedir [7]. CD çok çeşitli, spesifik olmayan belirti ve semptomlarla ortaya çıkabildiği için, CD'yi sadece bariz gastrointestinal semptomları olan bireylerde değil, net olmayan bir klinik tabloya sahip olanlarda da teşhis etmek mümkündür. Hastalığın erken teşhisine imkan veren bu farkındalık ile, ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek olumsuz sağlık sorunlarının da önüne geçilebileceği düşünülmektedir [8].

Daimi dişlerde görülen mine defektleri, CD taşıyan çocukların %96'sında ve CD'li yetişkinlerin de %83'ünde rapor edilmiştir [9]. Bu nedenle, CD şüphesinde yeri önemlidir. Yapılan çalışmalarda bu mine defektlerinin, belirli bir simetri veya kronolojik dağılım izleyebildiği, en çok keser (%70.8) ve molar (%34.7) dişlerde görüldüğü belirtilmiştir [9, 10]. Günümüzde molar ve kesici dişlerde görülen mine hipomineralizasyonu ile karakterize gelişimsel doku bozukluğuna Molar Kesici Hipomineralizasyonu (MIH; Molar Incisor Hypomineralization) adı verilmektedir. MIH ilk kez 2001 yılında tanımlanan; en az bir daimi birinci molar diş ile birlikte sıklıkla daimi kesici dişler üzerinde görülen spesifik mine opasitelerini ifade eder. Prevalansı tüm dünya ülkelerinde %2-40 arasında değişen bu tablonun ülkemizde de görülme sıklığı oldukça yüksek olup %6,8-14,8 olarak rapor edilmiştir [11]. MIH etiyojisi kesin olarak bilinmemesine rağmen, özellikle hayatın ilk 3 yılında ameloblastlarda meydana gelen fonksiyon bozuklukları nedeniyle minenin kalitatif ve kantitatif özelliklerinin bozulması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir [12, 13].

Çölyak hastalarında da sıklıkla görülen mine defektlerinin, MIH lezyonları ile ilişkisini araştırmak için MIH teşhisi koyulmuş çocuk hastalarda serolojik ve genetik testler kullanarak gluten ile ilişkili rahatsızlıkların varlığını araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda, klinik belirti vermediği için tespit edilememiş olan gluten ile ilişkili rahatsızlıkların tespit edilmesinde erken teşhise imkan sağlayabileceğimizi düşünmekteyiz. Elde edilen sonuçlar insüline bağımlı şeker hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı, bağ dokusu hastalıkları ve Sjögren sendromu gibi birçok hastalığın, dolaylı olarak CD ile ilişkili olabileceği düşünüldüğünde, ilerleyen dönemde bu tabloya eşlik edebilecek bazı sağlık sorunlarının da önüne geçmek için gereken koruyucu tedavilerin erken başlatılmasına katkıda bulunabileceği için de önemlidir [14, 15].

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Gelişimi

Dişlerin gelişimi embriyonik hayatın 6. haftasında oral epitelyal ve mezenkimal hücreler arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıkar. Mine organı oral epitelyal hücrelerden, dental papilla ise mezenkimal hücrelerden oluşur. Mine mine organından, dentin ise dental papilladan biçimlenmektedir. Diş gelişiminin ilk işareti, oral epitelyal hücrelerden dental laminanın oluşmasıdır. Epitelyal mine organının şekline göre, diş gelişimde tomurcuk, takke ve çan olmak üzere 3 evre tanımlanmıştır [16].

Diş gelişimi proliferasyon, histodiferansiasyon, histogenez ve erupsiyon olmak üzere 4 dönemde gerçekleşir:

2.1.1. Proliferasyon dönemi (Tomurcuk ve Takke evreleri)

Tomurcuk Evresi; Gelişimin 6. haftasında oral epitel kalınlaşır ve epitelyal bandı oluşturmak için mezenkim hücrelerine doğru invajine olur. Yedinci haftada epitelyal band iki çıkıntıya ayrılır; bukkalde dudak, yanak ve dişetini oluşturacak vestibular lamina, lingualde dişleri oluşturacak dental lamina oluşur. Sekizinci haftada dental laminanın derinlerinde, alt ve üst çenede diş tomurcuklarını temsil eden onar tane oval şişlik meydana gelir [17].

Takke evresi; Tomurcuklar büyümelerine devam ederken, mezenkimal hücrelerin proliferasyonu sonucu küre şeklindeki diş tomurcuğunun epitel hücrelerinde bir çökme meydana gelir, çökmenin periferindeki hücreler daha hızlı proliferemeye başlar ve takke şeklini alırlar. Takke evresi 3-4 hafta devam eder. Bu safhanın 2. yarısında takkeyi oluşturan hücrelerde farklılaşma (histodiferansiyasyon) görülmeye başlar. Ortadaki hücreler; sivri köşeli, yıldızsı hücrelere dönüşürler. Hücrelerin arası albuminden zengin, pulpa dokusuna benzeyen stratum retikulare (mine pulpası) adı verilen bir sıvı ile dolar. Bu yapı, ameloblastlara ihtiyaç duydukları besini sağlayacaktır. Takke safhasının son 2 haftasındaki oluşuma mine organı denir. Mine

organı ve dental papillayı saran dokuya da dental folikül ya da sakkulus dentalis adını alır [18].

Başlangıç ve proliferasyon aşamasındaki bir eksiklik diş germinin gelişiminde bir bozukluğa veya diş sayısında eksikliğe neden olabilir. Dental papilla ve mine organının daha da büyümesinden sonra diş çan evresi denilen morfodiferansiasyon ve histodiferansiasyon aşamasına ulaşır [17].

2.1.2. Histodiferansiasyon dönemi (Çan evresi)

a) Histodiferansiasyon; Epitel, mine organı çan şeklini alana kadar invajine olmaya ve derinleşmeye devam etmektedir. Takkenin içbükey kısımdaki hücreler iç mine epiteli, dış kısmındaki hücreler ise dış mine epiteli adını alır [18].

b) Morfodiferansiasyon; İleri çan döneminde dental papilla hücrelerinin odontoblastlara, iç mine epitel hücrelerinin ise ameloblastlara farklılaşma gösterdiği görülmektedir. Çan döneminin sonunda ameloblastlara komşu olan mezenkim dokusunda dentini oluşturacak odontoblast hücreleri farklılaşarak ameloblastların hemen altına dizilirler. Stratum retikulare ile iç mine epitel hücreleri arasında bulunan, yassı hücrelerden oluşan tabakaya ise stratum intermedium denir. Bu tabaka ileride mineralizasyonda rol oynayacaktır. Çan evresinin geç dönemlerinde sert doku formasyonu başlar ve kronun alacağı şekil belli olur [18].

Diş germinin formatif hücrelerinin farklılaşmasındaki bozukluklar, anormal mine veya dentin yapısına neden olur. Morfodiferansiasyon aşamasında formatif hücreler dişin boyutunu ve konturunu oluşturmayı düzenledikleri için morfodiferansiasyondaki bozukluklar anormal diş boyutlarına, mikrodonti veya makrodontiye neden olur [17].

2.1.3. Histogenez dönemi (Apozisyon ve Mineralizasyon)

a) Apozisyon; Amelogenesis (mine yapımı) ve dentinogenesis (dentin yapımı) şeklinde ilerlemektedir. Sert dokuların organik matrikslerinin sentezlenmesine apozisyon denir. İlk sert doku formasyonu dentin dokusunda başlar ve ameloblastlar ile odontoblastlar arasında bir dentinoid doku olan pre-dentin (manto dentini) salgılanır. Pre-dentin oluşumu, ameloblastların amelogenesis sürecini uyarır ve pre-enamel denilen ilk mine salgılanır. Ameloblastlar ve odontoblastlar birbirlerinden giderek

uzaklaşacak şekilde, komşu yüzeylere doğru salgı yaparlar. Dişlerin önce insizal/tüberkül bölgelerinde daha sonra kole bölgesinde mine ve dentin salgılanır.

b) Mineralizasyon; Organik matriksin üzerine mineral tuzlarının çökmesine kalsifikasyon/mineralizasyon denir. Mineralizasyonun ilk aşamasında, dişin %25-30'u hızla mineralize olurken, ikinci aşamasında ise daha yavaş bir mineralizasyon görülür ve dişin %95'i bu aşamada gerçekleşir [18]. Geri kalan kısım ise erüpsiyon sonrası tükürük varlığında mineralize olur. Mineralizasyon da apozisyon gibi insizal/tüberkül bölgesinden koleye doğru olmaktadır.

2.2. Mine Gelişimi

Mine gelişimi; hazırlık, salgılama, geçiş ve olgunlaşma olmak üzere 4 aşamaya ayrılır [19]. Aşamalar, ameloblastların morfolojisi ve fonksiyonu ile tanımlanmaktadır.

2.2.1. Hazırlık aşaması

Mineral oluşumundan önce, gelecekteki DEJ (Dentin-enamel junction) 'de odontoblastlar tarafından pre-dentinin biriktirilmesidir [20]. Bu olay tüberkül tepelerinden başlayarak dişin servikal bölgelerine ilerler. Pre-dentin esas olarak kollajenden oluşur, fakat aynı zamanda kollajen olmayan proteinleri de içerir. Pre-dentin, ilk mineralize olan yapıdır [21]. Mineralizasyon DEJ'den gelecekteki pulpa odasına doğru ilerler ve dentin kalınlaşır. Mineralizasyon ilerledikçe pulpa odasının boyutları küçülür. Bununla birlikte, DEJ yakınındaki ilk dentin mineralizasyonundan hemen sonra, farklılaşan pre-ameloblastlar, onu uzaklaştıran ve yok eden bazal membran boyunca sitoplazmik çıkıntıları uzatır. Ardından ameloblastlar, mineralizasyonu hızla başlatan mine matris proteinlerini salgılamaya başlar [22].

2.2.2. Salgılama aşaması

Mine matriksinin ameloblastlar tarafından salgılanması ile başlamaktadır. Ameloblastlar mine matriks proteinleri ile çoğunluğu hidroksiapatit olan mine minerallerini salgırlar [23]. İlk mine tabakasının salgılanmasıyla ameloblastlar mine dentin sınırından geri çekilmektedir. Tomes uzantıları olarak adlandırılan salgısal uçları, piramit şeklindedir ve minenin prizmatik yapısından ve matriks salgılanmasından sorumludur. Salgılanan mine matriksinin %90'ını amelogeninler, %10'unu enamelin, tuftelin ve ameloblastin oluşturmaktadır [22, 24, 25]. Mine

matriksi tam kalınlığına ulaştıktan sonra Tomes uzantıları geri çekilir ve minenin dış yüzeyinde mine dentin sınırındakine benzeyen ince bir tabaka prizmasız mine oluşur [22, 25].

2.2.3. Geçiş aşaması

Başlangıçta biriken minenin, su ve protein içeriği yüksek mineral içeriği düşüktür. Bu aşamada mine sekresyonu durur, matriks kaldırılır ve ameloblastların boyu kısılır. Apoptozis (Programlanmış hücre ölümü) ile ameloblastların sayısı %50 azalır [25].

2.2.4. Olgunlaşma aşaması

Mine olgunlaşması yani mineralizasyonu süt dişleri için 1-2 yıl, daimi dişler için ise 4-5 yıl sürmektedir [24]. Mine matriksinin tamamlanmasından sonra mineralizasyon mine-dentin sınırından perifere; oklüzalden servikale doğru devam etmektedir [22]. Bu evrede mineden protein ve su çıkışını sağlayan düzgün sonlular (%20) ve kalsiyum iyonlarının mineye geçişini sağlayan dalgalı sonlular (%80) olmak üzere iki tip ameloblast vardır. Olgunlaşma safhasında kristaller oldukça genişler ve kalınlaşır, böylece mine karakteristik dayanıklılık ve sertliğine ulaşır [22, 24, 25]. Minenin tamamen kalsifiye olmasından sonra, ameloblastlar farklılaşma özelliklerini kaybederek yassılaşır ve mine organının diğer tabakalarıyla birleşerek redükte mine epitelini oluştururlar. Redükte mine epiteli mineyi dış etkenlerden korur, dezmozom enzimi salgılayarak bağ dokusundaki atrofiyi hızlandırır ve dişin sürmesine katkıda bulunur [22].

2.3. Gelişimsel Defektler

Mine oluşumunun salgılama veya olgunlaşma aşamalarında, ameloblastların fonksiyonlarındaki aksamalar sonucu oluşan defektlerin tümü 'Gelişimsel Mine Defekti' olarak adlandırılmaktadır [26, 27]. Gelişimsel mine defektleri etkilenen dişin durumuna göre; mine hipoplazisi ve mine hipomineralizasyonu olarak iki ana grupta değerlendirilir [26].

2.3.1. Mine hipoplazisi

Mine gelişiminin salgılama aşamasında meydana gelen bozukluklar, minenin matriks oluşumunun yetersizliğine ve mine kalınlığının azalmasına neden olmaktadır. Minenin bu niceliksel bozukluğu 'mine hipoplazisi' olarak adlandırılmaktadır [26]. Bu durumda mine şeffaf veya opak, sert veya yumuşak, normal veya anormal prizmatik yapıda olabilir.

2.3.2. Mine hipomineralizasyonu

Mine hipomineralizasyonu, mine oluşumunun olgunlaşma aşamasında meydana gelen, mine kalınlığının değişmediği fakat şeffaflığının farklı derecelerde bozulduğu niteliksel bir bozukluktur [26].

Olgunlaşma safhasında proteolitik enzim inhibisyonu ve ameloblastların rezorbsiyon aktivitelerinin bozulması sonucu amelogeninlerin matriksten uzaklaştırılmaması, kristallerin genişliğinde ve kalınlığındaki artışın engellenmesiyle hipomineralizasyon meydana gelmektedir [28, 29].

Mineralizasyon aşamasında mine matriksinde pH'nın uzun süre düşmesi, süt dişi köklerinde oluşan ve daimi dişleri etkileyen dental apseler ve hipoksinin neden olduğu asidoz da hipomineralizasyona neden olabilir [30].

Malabsorpsiyon ya da bazı GIS ile ilgili hastalıklarda da ortaya çıkan kalsiyum metabolizmasının bozulmasının veya kalsiyum-fosfat eksikliğinin de mine hipomineralizasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir [31].

Hipomineralize minedeki opasiteler yaygın ve sınırlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır [32].

Yaygın opasiteler

Diş gelişimi esnasında alınan uzun süreli ve yüksek dozda fluorun sert dokularda depolanması ve olgunlaşma evresindeki ameloblastlarda hasar oluşturması sonucu meydana gelmektedir [33].

Mine kalınlığı değişmemiştir ve sağlıklı mineyle sınırları net değildir. Opasiteler küçük beyaz çizgilenmelerden, geniş opak mine alanlarına kadar değişiklik gösterebilmektedir [26, 32].

Sınırlı opasiteler

Lokal ve sistemik etkiler sonucu salgılama evresindeki ameloblastların hasara uğraması sonucu oluşan, mine kalınlığının değişmediği ve defektli mine ile sağlıklı mine arasında net bir sınırın izlendiği opasitelerdir. Hasar gören ameloblastlara komşu hücrelerin normal fonksiyonuna devam etmesi ve gelişimin bir basamağındaki hücrelerin etkilenmesiyle, normal ve porözlü mine arasında belirgin bir sınırın olduğu bildirilmiştir [34].

2.4. Büyük Azı Keser Hipomineralizasyonu

1970'lerde ilk kez tarif edilen, Molar Kesici Hipomineralizasyonu (Büyük Azı Keser Hipomineralizasyonu; BAKH; Molar Incisor Hypomineralisation; MIH), pratisyen hekimler tarafından her zaman teşhis edilememektedir [35]. Hastalığın teşhis edildiği bireylerde sıcaklık değişimlerine karşı hassasiyet duyulması, hızlı çürük gelişimi, yetersiz lokal anestezi etkisi ve tekrarlayan beslenme bozuklukları gibi durumlar bazı problemlere neden olmaktadır. MIH, bütün mine bozuklukları arasında en yaygın görülen ve sürekli ilerleyen bir tablodur. Tam olarak teşhis edilemez ve doğru tedavi edilemez ise diş kayıplarına neden olur. MIH ameloblastların matrix formasyonunda kalsiyum ve fosfat eksikliğine ya da mine proteinlerinin yeterince uzaklaştırılmamasına bağlı olarak, daimi 1. molar ve keserlerin mineralizasyonunda meydana gelen bir mine defektidir. Bunun sonucunda meydana gelen mine; tamamen mineralize olamamış, sarımtırak, aşırı duyarlı ve daha az dirençlidir. Hastalık tek bir yüzey ile sınırlı olabilir, dişlerin tüm düz yüzeyleri üzerinde uzanıp okluzal yüzeylere de ulaşabilir [36].

Patolojiyi tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmıştır;

- ›Yaygın olmayan lekeli mine [Jackson, 1961] [37]
- ›Daimi ilk azı dişlerin idiyopatik hipomineralizasyonu [Koch ve ark., 1987] [36]
- ›Peynir azı dişleri [Van Amerongen ve Kreulen,1995] [12]
- ›Florür kaynaklı olmayan daimi ilk azı dişlerinin hipomineralizasyonu [Leppaniemi ve ark, 2001] [38]
- ›Molar-Incisor Hipomineralizasyon (MIH) [Weerheijm ve arkadaşları, 2001] [39]

2003 yılında, EAPD (European Academy of Paediatric Dentistry) 6. konferansında, MIH terminolojisinin kullanılacağına karar verildi.

2.4.1. Prevalans

MIH dünyadaki birçok popülasyonda görülmektedir. Bununla birlikte defekt prevalansı %44'e kadar ulaşan geniş bir aralık göstermektedir (Tablo 2.1: Ükelere göre MIH prevalans çalışmaları). Farklı çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılması; farklı indeks ve kriterlerin kullanımı, muayene değişkenliği, farklı kayıt yöntemleri ve yaş gruplarının çeşitliliğinden dolayı zordur. Çalışma grubunun büyüklüğü, çalışılan popülasyon için temsili olacak kadar büyük olmalıdır. Çalışma grubu birden fazla yaş grubundan oluşuyorsa, her yaş grubu için MIH sıklığı ayrı ayrı bildirilmelidir. Kesitsel bir çalışma için en iyi yaşın 8 olduğu kabul edilmiştir [40]. Bununla birlikte 6, 8, 10, 12 ve belki 14 yaşında, diğer dişlerin ne derece etkilendiğini, defektler arasındaki bağlantıları ve defektlerin zaman içindeki klinik değişkenliğini değerlendirmek için yapılan geniş kapsamlı çalışmaların da iyi birer referans olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 2.1: Ükelere göre MIH prevalans çalışmaları [41]

ÇALIŞMA	YIL	ÜLKE	(%) MIH
Wogelius et al. [42]	2008	Danimarka	%37,50
Jasulaityte et al. [43]	2008	Litvanya	%9,7
Cho et al. [44]	2008	Hong Kong	%0,8
Calderara et al. [45]	2005	İtalya	%13,7
Balmer et al. [46]	2005	Avusturalya	%44
Muratbegovic et al. [47]	2007	Bosna Hersek	%12,3
Dietrich ve ark. [48]	2003	Almanya	%6
Lygidakis ve ark. [49]	2008	Yunanistan	%10,2
Koch ve ark. [36]	1987	İsviçre	%3,6-15,4

Jalevik ve ark. [50]	2001c	İsviçre	%18,4
Alaluusua ve ark. [51]	1996	Finlandiya	%25
Alaluusua ve ark. [52]	1996	Finlandiya	%17
Leppanemi ve ark. [38]	2001	Finlandiya	%19,3
Weerheijm ve ark. [39]	2001	Hollanda	%9,7
Zagdwon et al. [53]	2002	UK	%14,6
Soviero et al. [54]	2009	Brezilya	%40,2
Kuscu et al [55]	2008	Türkiye	%14,9
Kukleva et al. [56]	2008	Bulgaristan	%3,6
Kemoli [57]	2008	Kenya	%13,7
Fteita et al [58]	2006	Libya	%2,9

2.4.2. Etiyoloji

MIH etiyojisi tam olarak bilinmemektedir fakat en yaygın hipotez; çocukluk döneminde, embriyonik evrede, mine formasyonunda lokal bir işlev bozukluğu olduğudur [59]. Daimi birinci büyük azı ve kesici dişlerde, gelişimsel mine defektleri açısından yaşamın ilk yılları en kritik dönemdir [60]. Çünkü daimi kesicilerde amelogenesis; 3. aydan 5 yaşa kadar, daimi 1. azılarda ise hamileliğin 8. ayından 4 yaşa kadar sürer. Bu nedenle mineralizasyon kaybı bu iki gelişme döneminde ortaya çıkar.

Erken maturasyon döneminde ameloblastlar çevresel etkenlere karşı hassastır. Ameloblastların yaşam döngülerini etkileyen fizyolojik değişikliklerin gelişmekte olan diş üzerinde histolojik olarak saptanabilen hasara sebep olabileceği gösterilmiştir. Mine hipomineralizasyonunun; olgunlaşma safhası sırasında, ameloblast hücrelerinin hasara uğramasıyla matriks proteinlerinin uzaklaştırılmaması ve kalsiyum-fosfat birikimi için yeterli alan oluşturulamaması sonucu meydana gelebileceği belirtilmiştir [29].

Etiyolojisinde; ateşli enfeksiyonlar, hava yollarının patolojisi, gaz alışverişindeki bozukluklar, düşük doğum ağırlığı, anne sütünde çevre kirliliğinin ve fazla dioksinin etkisi sayılabilir [61]. Günümüzde en muhtemel teori; sistemik ve dış faktörler arasında bir etkileşim olduğudur. Bu nedenle, MIH'ın etiyolojisi çok faktörlüdür, fakat şimdilik bazı varsayımlara dayanmaktadır (Tablo 2.2: MIH'ın en olası nedenleri).

Tablo 2.2: MIH'ın en olası nedenleri

MIH'ın en olası nedenleri
Anne sütünde yüksek dioksin veya poliklorlu bifenil (PCB) içeriği ve 9 aydan fazla emzirme [Alaluusua ve ark, 1993, Jan & Vrbic 2000, Weerheijm ve ark, 2001].
Çocuğun erken doğumu ve doğum anında veya sonrasında oksijensiz kalması [Jackson, 1961, Leppäniemi ve ark, 2001].
Çocukluk çağında solunum hastalıkları (tekrarlayan bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronşiyal astım) [Van Amerongen ve Kreulen, 1995, Jarvik ve ark, 2001].
İlk üç yıl içerisinde geçirilen difteri, kızıl, kabakulak veya kızamık gibi bulaşıcı hastalıklar [Jackson, 1961].
Mineralizasyon eksikliği: hipoparatiroidizm, yetersiz beslenme, malabsorbsiyon, D vitamini eksikliği [Sarnat ve Schour, 1942, Follis ve ark, 1952].

2.4.3. Ayırıcı tanı

Diş yapılarında MIH ile diğer anomalileri ayırt etmek esastır. Edinilmiş, çevresel veya genetik etiyoji aramak için hastanın hikayesini bilmek zorunludur. Bu patolojiler ile kesin ayırıcı tanı yapılmalıdır [35].

Amelogenesis imperfekta; daimi dişlenmeyi etkileyen genetik bir displazi, kalıtsal bir anomalidir. Buna göre; mine, yapı ve miktar bakımından anormaldir ancak dentin yapısı normal olacaktır [62]. Yalnızca MIH'ın ağır formları amelogenesis imperfekta ile karıştırılabilir. Çoğu zaman, MIH, tüm dişlerin etkilenmiş olduğu

amelogenesis imperfektadan farklı olarak, daimi birinci azı dişlerini ve daimi kesici dişleri asimetrik olarak etkiler.

Mine hipoplazisi; amelogenesis sırasında salgılarda meydana gelen hasarlar nedeniyle ortaya çıkan mine miktarına ilişkin bir bozukluktur. Mine kalınlığındaki azalma lokalizedir. Posterüptif dönemde, MIH'tan etkilenen mine yüzeylerindeki hızlı yıkım, mine hipoplazisine benzeyebilir. Bununla birlikte, hipoplastik dişlerin sağlıklı mine çevresinde düzenli sınırları vardır; oysa bu sınırlar, MIH'tan etkilenen azı dişleri etrafında düzensizdir.

Dental fluorozis; diş mineralizasyonu sırasında aşırı fluor emiliminden kaynaklanır. Lekeler yaygın ve simetriktir. Fluoroziste dokular, hipomineralize dişlerden farklı olarak çürüğe karşı dirençlidir.

Diş çürüğü; başlangıç aşamasında hipomineralize diş dokusuna benzeyen beyaz nokta lezyonları ile görülür. Çürük ayrıca hipoplastik bir alanda plak birikimi sonucu da gelişebilir ve bu durum teşhisi zorlaştırır.

Tetrasiklin renklenmesi; gebelikte veya 8 yaşın altındaki çocuklarda tetrasiklin kullanımı süt ve daimi dişlerde gri ve sarımsı renklenmelere neden olur. Yüksek dozlarda kullanıldığında, mine içerisinde hipoplastik değişiklikler meydana getirir. Kalsiyum ile tetrasiklin bir şelat kompleksi oluşturur. Bu kompleks, dişlerdeki dokuların oluşumu sırasında mine ve dentine geri dönüşümsüz olarak bağlanır [62]. Tetrasiklinin aşırı doz kullanımı sistemik etkiler oluşturur ve oluşan renklenmeler simetriktir.

2.4.4. MIH'a özgü klinik zorluklar

Diş hassasiyeti; Özellikle sıcakta ve temasta hassasiyet vardır. Daha ileri problemlere neden olmadan hızlıca tedavi edilmelidir. Etkilenen dişler, özellikle azı dişleri fırçalamaya duyarlı olduğu için, çocuklar tarafından fırçalamadan kaçınılacak, böylece çürük riski artacaktır [63].

Hızlı gelişen çürükler; Sert dokuların fizyolojik immatüritesi, hassasiyete bağlı oral hijyen eksikliği, minenin kırılabilir yapısı, koronal yapılarda ciddi, hızlı ve geri dönüşü olmayan bir hasara yol açacaktır. Ayrıca bu hipoplastik alanlar plak ve yiyecek artıklarının birikimini kolaylaştırır.

Anestezi zorlukları; Aşırı duyarlılık, dokulardaki hasarın neden olduğu kronik enfeksiyon lokal anestezinin etkisini engeller.

Restorasyon sorunu; Restoratif materyalin hipomineralize mineye adezyonu zayıftır, bu nedenle restorasyonların erken kaybı ve sekonder çürük riski yüksektir.

2.5. Tedavi yaklaşımları

MIH'lı dişler için mevcut tedavi yöntemleri, koruyucu tedaviler ve restorasyonlardan diş çekimine kadar çok geniş kapsamlıdır. Hangi tedavinin kullanılacağına karar vermek birçok faktöre bağlıdır. Yaygın olarak bilinen faktörler; dişin durumu, hastanın diş yaşı, ailenin sosyoekonomik durumu ve çocuğun ya da ebeveynin tedaviden beklentisidir.

Şüphesiz bir tedavi planını hazırlarken bütünsel bir yaklaşım göz önünde bulundurulmalıdır. MIH'lı çocukların diğer çocuklardan çok daha fazla diş tedavisi gördüğü gösterilmiştir [64, 65]. Defektli mine, dentin içine bakteri penetrasyonunu artırarak pulpada kronik enfeksiyona yol açabilir, böylece lokal anesteziden yeterli etki elde etmeyi de zorlaştırabilir [64, 66]. Çocuk, tedavi konusunda daha kaygılı olabilir ve daha profesyonel davranış yönlendirmeye ihtiyaç duyabilir. Bu nedenle, ideal tedavi seçenekleri uygulanamayabilir ve alternatif tedavi planları gerekebilir.

2.5.1. Koruyucu tedaviler

Etkilenen çocuklara ve ebeveynlerine erken dönemde uygun diyet önerileriyle başlamak önemlidir. Fluor seviyesi en az 1.000 ppm olan diş macunları önerilmelidir [67]. Son zamanlarda, mine yüzeyinde doymuş bir kalsiyum ve fosfat ortamı sağlayan Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat'ın (CPP-ACP) da remineralizasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Her ne kadar klinik etkileri hala tartışmalı olsa da, diş macunu veya şekersiz sakız da, diş uyarılarına karşı hafif ağrı şikayeti olan hastalara faydalı olabilmektedir [68, 69]. Spontan hassasiyeti olan hastalar için, profesyonel flor verniği (örneğin; Duraphat 22.600ppm F) ve %0,4 kalay fluorür jeli uygulaması yararlı olabilmektedir.

Bu koruyucu yaklaşımların, erüpsiyon sonrası erken dönemde, defektli dişin kırılmaya veya çürüğe meyilli olması durumunda büyük önemi vardır. Erüpsiyon sonrası geç

dönemde, eğer diş sağlamsa, diş olgunlaşmış olduğu için herhangi bir ilave önlem alınmadan sadece iyi bir oral hijyen önerisinde bulunulmalıdır.

2.5.2. Fissür örtücüler

Fissür örtücüler daimi dişlerde yıkım olmadan etkilenen dişleri korumak için iyi bir seçimdir. Bununla birlikte zayıf retansiyon özellikleri MIH lezyonuna sahip daimi dişler üzerinde fissür örtücülerin etkinliği konusunda şüphe yaratmaktadır [65, 70]. Bu nedenle, %35'lik fosforik asitin etkisini artırmak için tedavi öncesi 60 saniye %5'lik sodyum hipoklorit uygulaması ile proteinizasyon yapılması da önerilmiştir [70]. Henüz bu iddiayı destekleyecek klinik ve laboratuvar çalışmaları yeterli değildir.

Rezin bazlı fissür örtücü uygulamaları diş yıkıma uğramadan önce, tamamen sürdüğünde ve nem kontrolünün sağlanabildiği durumlarda endikedir. Yeterli nem kontrolü sağlanamayan tam sürmemiş dişlerde geçici bir süre koruyucu etki sağlamak için rezin bazlı fissür örtücüler yerine cam iyonomer siman kullanılarak fissür örtücü uygulaması düşünülebilir. Erüpsiyon sonrası geç dönemde, aşınma nedeniyle fissür örtücünün yeniden uygulanması gerekebilir. Bununla birlikte, diş olgunlaştıkça etkinliğinin azaldığı kabul edilir.

2.5.3. Kesici dişlerin tedavisi

MIH lezyonuna sahip kesici dişi olan çocuklarda estetik kaygı ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu defektler erken dönemde karbamid peroksitle beyazlatma işlemine [71] ya da %18 hidroklorik asit veya %37,5 fosforik asit ile mikroabrazyon tedavisine cevap verebilir [72, 73]. Daha belirgin mine defektlerinde 2 yöntem birlikte kullanılabilir [74]. Küçük çocuklar için beyazlatma tedavisi aşırı duyarlılık, mukozada irritasyon ve mine yüzey değişikliklerine neden olabilir [75]. Bununla beraber mikroabrazyon ise mine kaybına neden olabilir [76].

Kabul edilebilir klinik sonuçlara sahip yeni bir teknikte işlem basamakları şu şekilde açıklanmaktadır [77];

- 1) %37 fosforik asit ile 60 saniye asitleme
- 2) 5-10 dakika boyunca %5 sodyum hipoklorit ile beyazlatma ve deproteinizasyon
- 3) Gözenekleri tıkamak için fissür örtücünün yüzeye uygulanması.

Günümüzde Rezin infiltrasyon sistemi (Icon®), sağlıklı diş yapısından madde kaybı ve aşındırma yapmadan mineyi stabilize edip dolduran bir teknik olarak minimal invaziv diş hekimliği uygulamaları arasında oldukça kabul görmektedir [78]. İlk olarak Almanya Berlin Charité Üniversitesi'nde in vitro çalışmalar ile incelenen bu ürün, dental üretici DMG tarafından, klinik kullanıma uygun hale getirilerek geliştirilmiştir [79, 80]. Sabit ortodontik tedavi sonrası oluşan beyaz nokta lezyonları ve başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinde, çürüğün ilerlemesinin önlenmesi ve oluşan estetik kaybın düzeltilmesinde sıklıkla uygulanmaktadır. Ayrıca rezin infiltrasyon sistemi bu tip lezyonların tedavisinin yanısıra, büyük azı keser hipomineralizasyonu, florozis ve amelogenesis imperfekta da renk maskeleyici etkisi için üretici firmanın belirlediği talimatlar doğrultusunda başarı ile uygulanmaktadır [81] (Tablo 2.3: Rezin infiltrasyon sistemi)

Tablo 2.3: Rezin İnfiltrasyon Sistemi (Icon®) [79, 80]

MATERYAL	İÇERİK
Icon® (DMG Hamburg Almanya)	1. Basamak: Icon-Etch: % 15 HCl 2. Basamak: Icon-Dry: % 99 etanol 3. Basamak: Icon-Infiltrant: TEGDMA bazlı rezin matriks

2.5.4. Kavite tasarımı

Restorasyonun marjinleri için farklı yaklaşımlar söz konusudur. Bunlar;

a) Tüm defektli minenin kaldırılması [70, 82]

b) Porözlü minenin sond ve frez için direnç gösterene kadar kaldırılmasıdır [71, 83].

İlk yaklaşımda sağlam mineye bonding uygulanır, bir miktar diş dokusu kaldırılmıştır. İkinci uygulama ise daha az invazivdir, fakat yetersiz bağlanmadan dolayı marjinlerde kırılma riski yüksektir. Bununla birlikte adeziv kavite tasarımı her durumda kullanılmalıdır, çünkü amalgam fiziksel bağlanma performansı nedeniyle tavsiye edilmez [65, 84].

2.5.5. Cam iyonomer restorasyonlar

Bu restorasyonlar geleneksel cam iyonomer siman (GIC), rezin modifiye cam iyonomer simanlar (RMGICs) ve poliasit modifiye kompozit rezinleri içerir. Bu materyallerin hem mine hem dentine bağlanma özelliği vardır. Asıl avantajları uzun süre fluor salınımları ve nem kontrolü sağlanamayan koşullarda kompozit rezinlere göre daha az hassas oldukları için kullanılabilirlerdir.

Bununla birlikte zayıf mekanik özelliklerinden dolayı azı dişlerindeki stres alanlarında kullanımı önerilmemektedir. Bu tedavi şekli, erüpsiyonun erken aşamalarında yalnızca geçici restorasyon olarak kullanılabilir çünkü ideal nem kontrolünün sağlanamadığı durumlarda bir ara tedavi olarak değerlendirilir. Cam iyonomerlerin erüpsiyon sonrası geç aşamada, geniş dentin alanı içeren kavitelere kompozit restorasyonların altında kaide olarak kullanımı da önerilir [70].

2.5.6. Kompozit rezin restorasyonlar

Rezin restorasyonlar geniş pulpa boyutlarına ve olgunlaşmamış diş eti kontürlerine sahip genç kesiciler için problem yaratabilecek kron uygulamaları gibi daha invaziv tedavilerden önce ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır. Kompozit rezin materyalinin, MIH'lı dişlerde diğer restoratif materyallerle karşılaştırıldığında 4 yıllık takip döneminde çok daha uzun vadeli stabiliteye sahip olduğu, ortalama ömrünün 5,2 yıl [84] ve başarı oranının % 74-100 olduğu görülmüştür [65, 83].

Bir laboratuvar çalışmasında MIH lezyonuna sahip mine yüzeylerinde self-etch adeziv sistemlerinin bağlanma kuvvetinin tek şişe adeziv sistemlerinden daha iyi olduğu bildirilmiştir [82].

2.5.7. Önceden şekillendirilmiş prefabrike metal kronlar (PMC)

Bu kronlar defektli azı dişlerinin tamamen kaplanması için önerilmiştir. Bu tedavi yöntemi daha fazla diş kaybını önler, hassasiyeti kontrol eder, uygun interproksimal ve oklüzal ilişkiyi kurar, maliyeti ucuzdur, preperasyonu ve uygulaması kısa sürer [82]. 2 ve 5 yıllık takiplerde yüksek başarı oranları bildirilmiştir [53, 65]. Bununla birlikte kronların yerleştirilmesi için diş dokusunda bir kayıp gerekmektedir.

PMC için diş dokusu kaldırılmadan yapılan "Hall" tekniğinin MIH lezyonu olan dişlerde kullanılabileceği öne sürülmüştür, ancak uzun dönem klinik sonuçları

hakkında bir rapor bulunmamaktadır fakat, oklüzal sorun oluşturabileceği tahmin edilmektedir.

Bu tedavi şekli, özellikle kompozit restorasyonları desteklemek için yeterli diş yapısına sahip olmayan MIH'lı azı dişlerinde erüpsiyon sonrası erken dönemlerden geç dönemlere kadar kullanılabilir. Bununla birlikte, yapılan klinik çalışmalar kısa vadeli, PMC etkinliğini araştırmak için daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [40].

2.5.8. Döküm restorasyonlar

Bu yaklaşım, azı dişleri için metal kopingleri, full metal ya da diş renginde olan kron uygulamalarını, keserler için porselen veneer ya da kronları kapsar. 2 yıldan uzun takiplerde nikel kromdan yapılmış metal kopingler daha az yıkıcı ve başarılı bulunmuştur [53].

Kesici dişler için porselen veneerler iyi estetik sonuçlar verebilir, ancak sadece olgun dişlerde kullanılmalıdır. Genel olarak, küçük çocuklar için geniş pulpa boyutu, kısa kron yüksekliği ve subgingival kron marjinlerindeki zorluklar nedeniyle full kronlar önerilmemektedir [85]. Erüpsiyonun erken dönemlerinde, bu zorlukların yanı sıra, sürme devam ettikçe kron marjinleri açığa çıktığı için de kron restorasyonları önerilmez.

Bu tedavi şekli erüpsiyon sonrası erken dönemdeki dişlerin tedavisi için uygun değildir. Posteruptif geç dönemde, döküm restorasyon daha dayanıklı olma potansiyeline sahiptir, ancak bunu ispatlayacak uzun vadeli bir çalışma yoktur [40].

2.5.9. Çekim ve ortodontik tedavi

Dört daimi birinci molardan herhangi birinin çekimi, olası ortodontik komplikasyonlar göz önüne alınarak gerçekleştirilmelidir. Ortodontik durumun uygun olması durumunda, defektli daimi 1. moları çekmek için ideal diş yaşı, 2. daimi moların çekim boşluğuna en uygun oklüzyonda yerleşmesini sağlayan 8,5-9 yaşlarıdır [86, 87]. Bununla birlikte, 10,5 yaşından sonra yapılan çekimlerde de kabul edilebilir sonuçlar alındığı rapor edilmiştir [84]. Alt çenede 1. molar diş çekildiğinde kompensasyon için üst 1. moların çekimi de düşünülmelidir, benzer şekilde orta hat kaymasından kaçınmak için kontralateral molar/premoların dengeleyici bir çekimi, özellikle komplike vakalarda tartışılmalıdır [87].

Çekim ile tedavi radyolojik olarak 2. daimi moların bifurkasyon formu oluşmaya başladığında yani geç karışık dişlenme döneminde düşünülmelidir. Çok erken dönemde yapılan çekimlerden sonra, 2. premolar distale, 2. daimi molar ise çekim boşluğuna doğru konumlanır. Geç dönemde yapılan çekimler özellikle alt çenede 2. premolar ve 2. daimi molar arasındaki boşluğun daha zor kapanmasına neden olur.

2.6. Gluten ile İlişkili Rahatsızlıklar

Gluten, tahıllarda (buğday, çavdar, arpa, yulaf) bulunan bir protein ailesi olarak tanımlanır. Gliadin ve glutenin olmak üzere iki ana protein içerir. Gluten proteinleri, yüksek prolin ve glutamin içeriğine sahiptir. Gluten duyarlılığı (Gluten sensitivity; GS) ilk olarak 1980'lerde tanımlanmıştır [88].

Gluten ile ilişkili rahatsızlıkların (gluten related disorders) spektrumunu; buğday alerjisi, çölyak hastalığı ve çölyak olmayan gluten duyarlılığı oluşturur [1] (Tablo 2.4: Çölyak hastalığı, NCGD ve buğday alerjisi arasındaki klinik ve patolojik farklılıklar)

2.6.1. Buğday alerjisi

Buğday alerjisi klasik bir gıda alerjisi olarak sınıflandırılır ve bu durumda buğday (sadece gluten değil) alımı, tip I ve tip IV aşırı duyarlılığa neden olur [89]. Buğday alerjisi, immün mekanizmaların aracılık ettiği ve mast hücre aktivasyonunu içeren buğday proteinlerine aşırı duyarlılık reaksiyonudur. İmmün yanıt, immünoglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan veya her ikisinin bir kombinasyonu şeklinde olabilir [1]. Buğday, ABD'deki en yaygın kabul edilen IgE aracılı 8 gıda alerjenlerinden biridir. WA, dünya çapında nüfusun %0,5 ile %9'unu etkilemektedir [90]. Buğday alerjisinde klinik yanıt, maruz kalma yoluna ve ortaya çıkan immun cevaba göre değişir. Buğdayın yutulması, gıda alerjisi ile ilişkili deri, gastrointestinal ve solunum semptomlarının hemen veya gecikmeli olarak başlamasına neden olabilir. Ek olarak anafilaksi, kontakt ürtiker, astım ve rinite neden olabilir [91].

Buğday proteinleri, çözünürlüklerine göre; albümin, globulin, gliadin ve glutenin olarak dört türe ayrılır. Bugüne kadar açıklanan en önemli gıda alerjisine neden olan albümin/globulin ailesinin amilaz/tripsin inhibitörü alt birimleridir. Gluten ve yüksek moleküler ağırlıklı gluteninler, buğdaya bağlı anafilaksi ile ilişkilidir ve 5-gliadin bugüne kadar tanımlanan en önemli alerjendir [91]. WA çocuklarda daha yaygındır [92]. Genellikle ürtiker, bronşiyal tıkanma, mide bulantısı veya gastrointestinal

şikayetler gibi ani semptomlarla kendini gösterir. Gecikmiş aşırı duyarlılık, sindirimden 24 saat sonra gastrointestinal şikayetler, kaşıntı veya ekzamatöz döküntü ile ortaya çıkabilir. Buğdaya alerjisi olan çocukların çoğunda, atopik dermatit ve diğer gıda alerjileri de mevcuttur [91].

2.6.2. Çölyak olmayan gluten duyarlılığı

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı ise, hem CD hem de WA'nın dışlandığı bireylerde meydana gelen, tipik olarak gluten içeren gıdaların alımından kısa bir süre sonra ortaya çıkan ve hızlı bir şekilde kaybolan intestinal ve ekstraintestinal semptomların değişken bir kombinasyonu ile karakterize bir bozukluktur [1].

NCGS, gluten alımından hemen sonra ortaya çıkan semptomlarla tanımlanır. Glutenin geri çekilmesiyle semptomlar ortadan kaybolur ve tekrar gluten verildiğinde tekrar ortaya çıkmaktadır. Genellikle NCGS, karın ağrısı, şişkinlik, ishal veya kabızlık ile kendini gösterir. Bağırsak dışı belirtiler yetişkinlerde yaygındır ve zihin bulanıklığı, yorgunluk, eklem ağrısı, parestezi, kızarıklık ve depresyon şeklindedir [88].

2.6.3. Çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde buğday, arpa ve çavdar gibi tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden, ince bağırsakta hasara neden olan, glutensiz diyetle klinik cevap alınan otoimmün bir hastalıktır [93]. CD gelişmesi için genetik yatkınlık ve glutene maruz kalma gereklidir, ancak yeterli değildir [91]. Hastalık dünya çapında genel nüfusun yaklaşık% 1'ini etkiler, ancak bu yaygınlık ülkeler arasında farklılık gösterir [94]. Erken çocukluk döneminde (özellikle ilk 2 yaş) ishal, kusma, iştahsızlık, karında şişkinlik, kilo kaybı, kabızlık ve büyüme geriliği bu hastalığın klasik belirtileridir. Çölyak hastalığı hayatın herhangi bir döneminde tipik semptomlarla ortaya çıkabileceği gibi bazı hastalarda yıllarca hiç belirti vermeden çok hafif şikayetler ile seyredebilmektedir. Bu da hastalığın teşhisini zorlaştırmakta ve geciktirmektedir [95].

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan bu hastalıkta; beslenme alışkanlıkları, bebeklik dönemindeki anne sütü, glutenli gıdalar ile beslenme yaşı ve günlük tüketim miktarı başlıca çevresel faktörleri oluşturmaktadır [96].

Çölyak hastalarında glutenin etkisi ince bağırsak üzerinde olmaktadır. Gluten alımı ile ince bağırsak iç yüzeyindeki absorpsiyonu sağlayan villuslar kısalmakta, hatta tamamen ortadan kalkarak bağırsak iç yüzeyi düzleşmektedir. Villusların yüzeyindeki tek sıra "kripta" hücreleri ise kalınlaşmaktadır. Böylece absorpsiyon yüzeyi azaldığı için besin emilimi zorlaşmaktadır [97]. Tanı amacıyla öncelikle kanda anti gliadin antikorları (AGA), endomisyum antikorları (EMA) ve transglutaminaz antikorlarının (TGA) araştırılması gerekmektedir. Bu antikorlardan en az birisi pozitif olursa çölyak hastalığı şüphesi ile ince bağırsak biyopsisi yapılması şarttır [1].

Tablo 2.5: Çölyak hastalığı, NCGD ve buğday alerjisi arasındaki klinik ve patolojik farklılıklar

	Çölyak hastalığı	Çölyak olmayan gluten duyarlılığı	Buğday alerjisi
Gluten alımından semptomlara kadar geçen süre	Günler ile haftalar	Saatler ile günler	Dakikalar ile saatler
Patogenez	Otoimmün	Innate immünite	Alerjik
HLA	HLA-DQ2/8 +	HLA-DQ2/8 +/-	HLA-DQ2/8 -
tTG	Pozitif	Negatif	Negatif
EMA	Pozitif	Negatif	Negatif
AGA	Pozitif	%50 Pozitif	Negatif
Duodenal Histoloji	Pozitif	Negatif	Negatif
Semptomlar	İntestinal ve ekstraintestinal	İntestinal ve ekstraintestinal	İntestinal ve ekstraintestinal
Komplikasyonlar	Uzun dönem komplikasyonlar	Uzun dönem komplikasyonlar	Kısa dönem komplikasyonlar

2.6.4. Epidemiyoloji

Çölyak olgularının çoğu asemptomatik veya minör semptomlarla seyretmektedir. Bu nedenle hastalığın prevalansı buz dağına benzetilmekte ve sadece su üzerinde kalan kısmı kadar hastaya tanı koyulduğu düşünülmektedir. Buz dağı iddiası 1991 yılında Richard Logan tarafından ileri sürülmüş olup, tanı konulmamış hastaların tanı konulan hastalardan çok daha fazla olduğu öngörülmektedir. Buz dağının görülebilen çok az kısmını klasik çölyak hastaları oluştururken, asıl önemli kısmı tanı alamayan atipik hastalar oluşturmaktadır. Avrupa'da tanı koyulan çölyak olgularının tanı koyulmayanlara oranının 1/5-1/13 arasında değiştiği düşünülmektedir [98].

Ülkeler ve ırklar arasında hastalığın görülme sıklığı açısından belirgin bir fark bulunmaktadır. Çölyak hastalığı, dünya popülasyonunun %0,6-1'inde görülmektedir [99]. Diyetle gluten bulunmadığında çölyak hastalığı ortaya çıkmayacağından buğdayın besin öğelerinde önemli oranda yer aldığı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya gibi ülkelerde çölyak hastalığı sık görülürken, Çin ve Japonya'da hemen hemen hiç görülmemektedir [100].

Ülkemizde Erzurum merkezde, 6-17 yaş aralığındaki okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada, CD prevalansı serolojik olarak 1/115, biyopsi ile kanıtlanmış CD prevalansı 1/158 olarak saptanmıştır [100]. Yine ülkemizde yapılan 2000 sağlıklı kan bankası donörünün katıldığı bir çalışmada anti-tTG IgA veya anti-tTG IgG antikor pozitiflik prevalansı %1,3 olarak bulunmuştur [101].

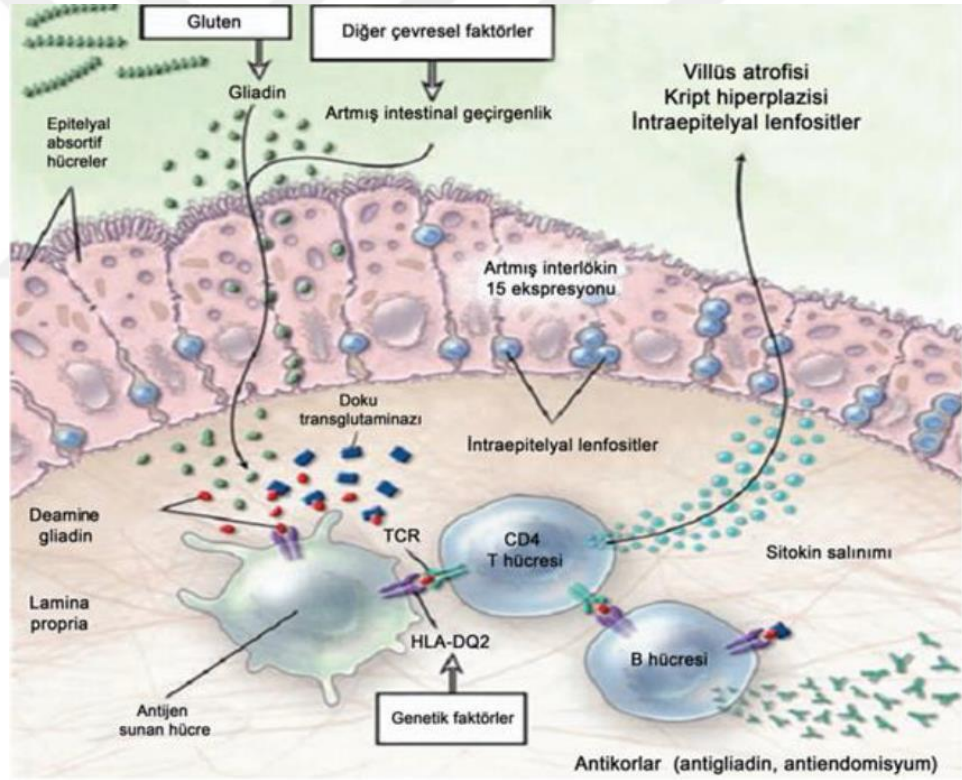
Gıda alerjileri içinde yaklaşık %18'lik bir oranla buğday alerjisi en sık görülen tahıl alerjisidir [102]. Kesin prevalansı bilinmemekle birlikte çocukların %0,4-1'inde görüldüğü düşünülmektedir [103].

Buğday alerjisi, kuzey ülkelerinde güney ülkelerinden daha sık görülmektedir [104]. Fransa'da buğday alerjisi, en sık görülen gıda alerjisi olarak çocuklarda 8. yetişkinlerde 12. sıradadır [105]. Amerika'da yapılan bir çalışmada çocuklarda buğdayla ilişkili gıda alerjisi vakaların % 2,5'inde görülmüştür [106].

Genel popülasyonda NCGS'nin prevalansı hala bilinmemektedir, çünkü birçok hasta kendi kendine teşhis koymakta ve tıbbi tavsiye veya konsültasyon olmaksızın glutensiz diyetle başlamaktadır. Ancak yeni veriler NCGS'nin hiç de nadir görülen bir hastalık olmadığını doğrulamaktadır [107].

2.6.5. Patogenez

Buğday, arpa ve çavdarda suda erimeyen yüksek molekül ağırlıklı prolaminler bulunmaktadır. Buğday prolamini olan gliadin immunpatogenezden başlıca sorumlu proteindir. Gliadin proteini epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak interlökin-15 ekspresyonunu artırır, bu durum intraepitelyal lenfositleri aktive eder. Enfeksiyonlar veya değişen geçirgenlik sonucunda, gliadin antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine yüksek afinite ile bağlanarak gluten reaktif CD4+ T lenfositleri uyararak interferon gama ve diğer sitokinlerin salınımına neden olur. Bu da inflamasyon zincirini aktifleyerek metalloproteinazlar ve diğer destrüktif mediatörlerin salınımı ile villüs atrofisi ve kript hiperplazisine yol açar [108] (Şekil 2.1: Patogenez).



Şekil 2.1: Patogenez

Çölyak hastalığının patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerden etkilenen otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Genetik faktörler

Günümüzde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genleri en çok rastlanan çölyak hastalığı risk etkenleridir. HLA-DQ moleküllerinin görevi, antijen özelliği olan peptitleri bağlayarak CD4 yardımcı T lenfositlere sunmaktır. CD4 yardımcı T lenfositler çölyak hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 haplotiplerini taşıyan insanların bağırsaklarında, mukozal T hücrelerine gliadin peptitleri antijen olarak sunulmakta ve mukozal inflamatuvar reaksiyon başlamaktadır [109, 110]. HLA-DQ2 çölyak hastalarının %90'ından fazlasında ve genel popülasyonun %20-30'unda bulunurken; HLA-DQ8 çölyaklı bireylerin %5-10'unda, genel popülasyonun ise yaklaşık %10'unda bulunmaktadır [111, 112].

Çevresel faktörler

Çölyak hastalığındaki mukozal enflamasyon ve hasara buğday, arpa ve çavdar gibi tahılların prolamin içeriği neden olmaktadır [113]. Buğdayda gliadinler, çavdarda sekalinler ve arpada bulunan hordeinler 'prolamin tip proteinler' olarak tanımlanmaktadır [114]. Gliadin ve diğer prolaminlerde bulunan prolin (~%15) ve glutamin (~%35) aminoasitlerince zengin peptit dizilerinin, çölyak hastalığına sebep olduğu bilinmektedir [115]. Çölyak hastalığına neden olan çevresel faktörler içinde diyetle alınan glutenin yanısıra virüsler, gebelik ve stres yer almaktadır [113].

İmmünolojik faktörler

Çölyak hastalığında sindirilmemiş, proteolize dirençli gluten peptitleri doku transglutaminaz (tTG) için iyi bir substrattır [116]. Hüresel immünite tarafından yabancı olarak görülen epitoplara karşı immünolojik cevap gelişir. Bu epitoplar ve tTG kompleksi HLA-DQ2/DQ8 aracılığıyla T hücrelerine sunulur ve sonuçta güçlü bir CD4+T hücre cevabı oluşur. T hücreleri bu kompleks proteini reseptörleri ile tanır böylece aktive olan CD4+T hücreleri sitokinler salgılayarak, epitel hasarına yol açan intraepitelyal lenfositlerin ve matriks metalloproteinlerin aktive olmasına neden olurlar [117, 118].

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı patogenezi henüz net olarak anlaşılamamıştır. Birçok çalışmada, adaptif bağışıklığın tersine, gluten duyarlılığının altında yatan mekanizmanın doğal bağışıklık (innate immünite) gelişimi olduğu düşünülmektedir. Çölyak hastalarında %95 olan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genotipleri, çölyak olmayan

gluten duyarlılığı hastalarında %50 oranında bulunmuş olup, çölyak hastalarından düşük genel popülasyondan biraz yüksektir (%30) [119].

Buğdayda bulunan ve bir glikoprotein olan alfa-amilaz tripsin inhibitörü en önemli alerjendir [120]. Alerjen maruziyetinin şekli ve immünolojik mekanizmalara bağlı olarak immünoglobulin E (IgE) aracılıklı ve IgE aracılıklı olmayan şekilde geniş bir yelpazede klinik semptomlar ortaya çıkabilir [92]. IgE aracılıklı olanlar buğdayın alımıyla ilk iki saat diliminde ortaya çıkan ani reaksiyonlardır ve genellikle küçük çocuklarda görülür. Hafif deri reaksiyonlarından anafilaksi tablosuna kadar çok çeşitli klinik bulgular ortaya çıkabilir. IgE aracılıklı olmayanlar ise; besin proteini ile ilişkili enterokolit sendromu, protein ilişkili proktokolit, besin proteini ilişkili enteropati, ve çölyak şeklinde gruplandırılır [121].

2.6.6. Klinik bulgular

NCGS'nin semptomları irritabl bağırsak sendromuna benzerdir. Karın ağrısı, şişkinlik, ishal veya kabızlık gibi bağırsak alışkanlığında değişiklik, baş ağrısı, bulantı, zihinde bulanıklık, kronik yorgunluk, eklem ve kas ağrıları, dermatit, depresyon ve anemi gibi hastalık ve semptomlar görülmektedir [1, 122]. Şizofren ve serebellar ataksi gibi ciddi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu iddia edilmektedir [123, 124].

Buğday alerjisinde görülen gastrointestinal semptomlar; ishal, karın ağrısı, kabızlık, şişkinlik, gaz toplanması, düşük kilo alımı ve kusmadır. Açıklanamayan kilo kaybı, eklem ve kemiklerde ağrı, egzema, atopik dermatit, yorgunluk, baş ağrısı, anjiödem, anafilaksi, astım, öksürük, postnazal akıntı ve rinit ise buğday alerjisinde görülebilecek klinik belirtilerdir [1].

Çölyak hastalığında çok geniş bir yelpaze içinde gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar görülür.

Gastrointestinal semptomlar

Gastrointestinal sistem (GIS) ile ilgili bulgular; ishal, karın ağrısı, kusma, kabızlık, karında şişkinlik, anoreksia, midede gaz toplanması, düzensiz bağırsak hareketleri şeklindedir [3]. Daimi dişlerde mine hipoplazisi, recurrent aftöz stomatit, fissürlü dil, angular cheilitis, gecikmiş diş sürmesi, tükürük bezi fonksiyon bozukluğu, atrofik glossit, oral liken planus, diş çürüğü, oral ülserler gibi oral semptomlar çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur [4, 6].

Ekstraintestinal semptomlar

Demir eksikliği anemisi, D vitamini ve kalsiyum eksikliğine bağlı metabolik kemik hastalığı en sık görülen ekstraintestinal semptomlardır. İnfertilite, dermatitis herpetiformis, miyokardit, IgA nefropatisi, depresyon, epilepsi, B12 ve B1 vitamin eksikliğine bağlı periferik nöropati gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar; demir, folat ve B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi; tip 1 diabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar görülen diğer ekstraintestinal bulgulardır[125].

2.6.7. Tanı

Buğday alerjisi

Buğday proteinlerine duyarlılık, alerjene karşı dolaşımdaki IgE'ye özgü antikorların ölçülmesi ve cilt duyarlılığı testi ile belirlenebilir. CAP FEIA (fluorenzymeimmunoassay) testi veya ImmunoCAP Spesifik IgE kan testi, en yaygın kullanılan yöntemdir. WA'yı belirlemek için deri testi, prick veya patch tekniği ve intradermal enjeksiyonla yapılabilir [1].

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı

Şu anda NCGS'ye sahip olabilecek kişileri belirlemek için herhangi bir test bulunmamaktadır. NCGS'ye sahip olanların, sağlıklı kişilere göre yüksek AGA testine veya HLA DQ2 veya DQ8 haplotipine sahip olma olasılığının daha fazla olduğu düşünülmektedir [126]. NCGS olasılığını göz önünde bulundurmak için, öncelikle negatif serolojik testler, normal histoloji, negatif deri prick testi ve serum IgE testleri aracılığıyla CD ve WA tanısını dışlamak gerekir [126, 127].

Çölyak hastalığı

Serolojik testler; Anti-Gliadin antikor (AGA), endomisyum antikor (EMA), doku transglütaminaz (tTG) ve deamide gliadin peptidlerine (DGP'ler) karşı hem IgA hem de IgG antikorları için serolojik testler mevcuttur (Tablo 2.6: CD için serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü). CD için serolojik testler, gluten tüketimine bağlıdır ve testten önce glutensiz diyetle beslenilmesi yanlış negatif cevaplara neden olabilir. Testten önce gereken gluten tüketiminin tam süresi bilinmemekle birlikte, uzmanlar ≥ 8 hafta boyunca günde 10 g gluten (2 dilim kepekli ekmeğe eşdeğer) tüketilmesiyle tTG antikorunun güvenilir bir cevap vermesi gerektiğini

düşünmektedir. tTG-IgA antikorunu, CD'si olabilecek kişileri tanımlamak için en uygun maliyetli ve güvenilir test olarak önerilmektedir [3, 7, 128]. Serolojik testler yapılırken selektif IgA eksikliği olan hastaların belirlenmesi için aynı zamanda bir serum IgA seviyesi bakılması düşünülmelidir [1].

Tablo 2.7: CD için serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü [1]

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Antigliadin IgG (AGA-IgG)	83-100	47-94
Antigliadin IgA (AGA-IgA)	52-100	72-100
tTG IgA	90-100	95-100
Anti-EMA IgA	93-100	98-100
DGP IgA	80-91	91-95
DGP IgG	88-95	86-98

tTG IgA: Doku transglutaminaz IgA, **Anti EMA IgA:** Endomisyum antikorunu,
IgADGP IgA/IgG: Deamide Gliadin Peptit IgA/IgG

Çölyak hastalığı klasik, atipik, sessiz, latent ve potansiyel çölyak olarak beş klinik alt kategoriye ayrılabilir (Tablo 2.6: Çölyak hastalığının klinik tipleri).

Klasik CD: Malabsorbsiyon, diyare, kilo kaybı, vitamin eksiklikleri görülebilir. Serolojik testler pozitif ve biyopside klasik patolojik değişiklikler görülür. Glutensiz diyet ile semptomlarda gerileme meydana gelir.

Atipik CD: Yorgunluk, anemi, artrit, dental bulgular, transaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite gibi semptomlar görülebilir. Bu hastalarda serolojik testler pozitif ve biyopside klasik patolojik değişiklikler görülür.

Sessiz CD: Asemptomatik kişilerde serolojik testler pozitif ve biyopsi çölyak hastalığı ile uyumludur.

Latent CD: Hastalar asemptomatik, seroloji pozitif ancak biyopside villöz atrofi yoktur.

Potansiyel CD: Semptomatik kişilerde seroloji pozitif , biyopsi ise negatiftir [129].

Tablo 2.8: Çölyak hastalığının klinik tipleri

CD tipleri	Klinik	Tanım
Klasik CD		Tipik GIS belirtileri ve malabsorbsiyon bulguları (+) Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Atipik CD		GIS dışı belirtiler ve bulgular (+) Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Sessiz CD		Belirti ve bulgu (-) Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Latent CD		Belirti ve bulgu (-) Seroloji (+), Histopatoloji (-) (ya da çok hafif) İleride CD geliştirme potansiyeline sahip, genetik olarak CD'ye yatkın bireyler
Potansiyel CD		Tipik ve atipik CD belirtileri ve bulguları (+) Seroloji (+), Histopatoloji (-) (ya da çok hafif)

HLA testleri; HLA DQ heterodimerleri DQ2/DQ8, CD için gereklidir, ancak CD'li kişilere özgü değildir ve genel popülasyonun %40'ına kadar bulunabilir. HLA DQ2 ve HLA DQ8 alelleri negatif olanlarda, CD için daha fazla teste gerek yoktur, diğer tüm hastalarda tanıyı doğrulamak amacıyla bağırsak biyopsisi gereken hastaların belirlenmesi için tTG /EMA antikor testleri yapılmalıdır [1].

Biyopsi; CD tanısı, ince bağırsak mukozasının histolojisindeki karakteristik değişikliklerin gösterilmesiyle doğrulanır. Biyopsiler, gastrointestinal endoskopi yoluyla duodenumdan elde edilir. Başlangıçta histolojik değişiklikler düzensiz dağılmış olabilir ve duodenal bulbusla sınırlı olabilir, bu nedenle bulbustan 1 veya 2 biyopsi ve duodenumdan 4'ten fazla biyopsi alınması önerilmektedir [3, 7].

Karakteristik mikroskopik özellikler arasında epitelde lenfosit infiltrasyonu, villüs atrofi ve kript hiperplazisi yer alır. Çölyak hastalığındaki histolojik bulgular, Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılarak tanımlanabilir [130].

Marsh sınıflaması:

Evre 0: Mukoza normal, preinfiltratif evre olarak isimlendirilir.

Evre 1: İntraepitelyal lenfosit artışı ve lamina propria da lenfosit infiltrasyonu vardır.

Evre 2: Kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfosit artışı mevcut, villuslar normal.

Evre 3: Villus atrofi mevcuttur. 3 altgruba bölünmüştür;

3-a: Parsiyel villus atrofi

3b: Subtotal villus atrofi

3-c: Total villus atrofi.

Evre 4: Total mukozal atrofi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Araştırmaya ait etik onayı ‘Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ komitesinden 17.04.2019 tarihinde 71306642-050.01.04- no’lu karar ile alınmıştır.

Katılımcılara bilgilendirme ve onam formu aracılığı ile çalışmanın amacı, içeriği ve yapılacak işlemler hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgi verilmiştir. Hasta bilgilendirme ve onam formu, her hastanın ebeveyni tarafından imzalanmıştır (Ek.1. Etik Kurul Onayı, Ek.2. Hasta Bilgilendirme ve Onam Formu).

3.2. Proje Onayı

Çalışma için gerekli proje desteği, 3410255 proje numarası ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından kabul edilmiştir.

3.3. Hasta Seçimi

Araştırmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği’ne dental tedavileri için başvuran 7-13 yaş aralığında 60 çocuk dahil edilmiştir. Ağız-diş muayenelerinde MIH lezyonu teşhis edilen 40 çocuk ile çalışma grubu ve MIH lezyonu olmayan 20 çocuk ile kontrol grubu oluşturulmuştur.

Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- Herhangi bir mental, sistemik ya da fiziksel hastalık taşımamak
- 2- Yedi-13 yaş aralığında olmak
- 3- Herhangi bir sebeple özel sağlık hizmetine ihtiyaç duymuyor olmak
- 4-MIH lezyonlarının varlığı ve yokluğu
- 5-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Kan örneği alınması sırasında yeterli uyumu sergilemeyen çocuklar
- 2- Herhangi bir sebeple çalışma için gereken tüm test sonuçlarına ulaşılamayan çocuklar

MIH teşhisi için EAPD'nin MIH teşhis kriterleri kullanılmıştır.

EAPD kriterlerine göre MIH teşhis kriterleri; [40]

- Daimi birinci molar ve daimi keser dişler değerlendirilirken, bir veya daha fazla daimi birinci molar diş ile birlikte aynı zamanda daimi keserlerin de etkilendiği görölmektedir. MIH'ın teşhisinde en az bir daimi birinci molar diş etkilenmiş olmalıdır. Ayrıca ikinci süt molar dişlerde, süt keserlerde ve süt kaninlerin tüberkül tepelerinde de hipomineralize alanlar görölebilmektedir. Etkilenen molar ve keser dişlerin sayısı arttıkça hipomineralizasyonun şiddeti de artmaktadır.
- Etkilenen dişlerde görölen hipomineralize alanlar kronun okluzal ve bukkal yüzeylerinde sınırlı defektler şeklinde sağlam mine dokusundan belirgin bir sınırla ayrılmaktadır. Defektlerin boyutları ve renkleri değişkenlik gösterebilmektedir.
- MIH'tan etkilenmiş daimi birinci molar dişlerde çiğneme kuvvetlerinin etkisi nedeniyle sürme sonrası posterüptif mine yıkımları ve buna bağlı olarak hızlı çürük gelişimi görölmektedir.
- Özellikle düşük çürük risk grubunda olan hastaların daimi birinci molar ve keser dişlerinde bulunan atipik restorasyonlar, MIH olasılığını göstermektedir.
- MIH'tan etkilenen dişlerde farklı şiddetlerde spontan ve/veya provake ağrılar görölebilmektedir. MIH lezyonu bulunan dişlerde anestezi sağlamak çoğunlukla zordur.
- Kaybedilmiş daimi birinci molar diş/dişlerin çekim nedenleri değerlendirilirken, diğer daimi birinci molar dişlerde de sınırlı mine opasitelerinin varlığı, diş/dişlerin MIH nedeniyle çekildiğini düşündürmelidir.

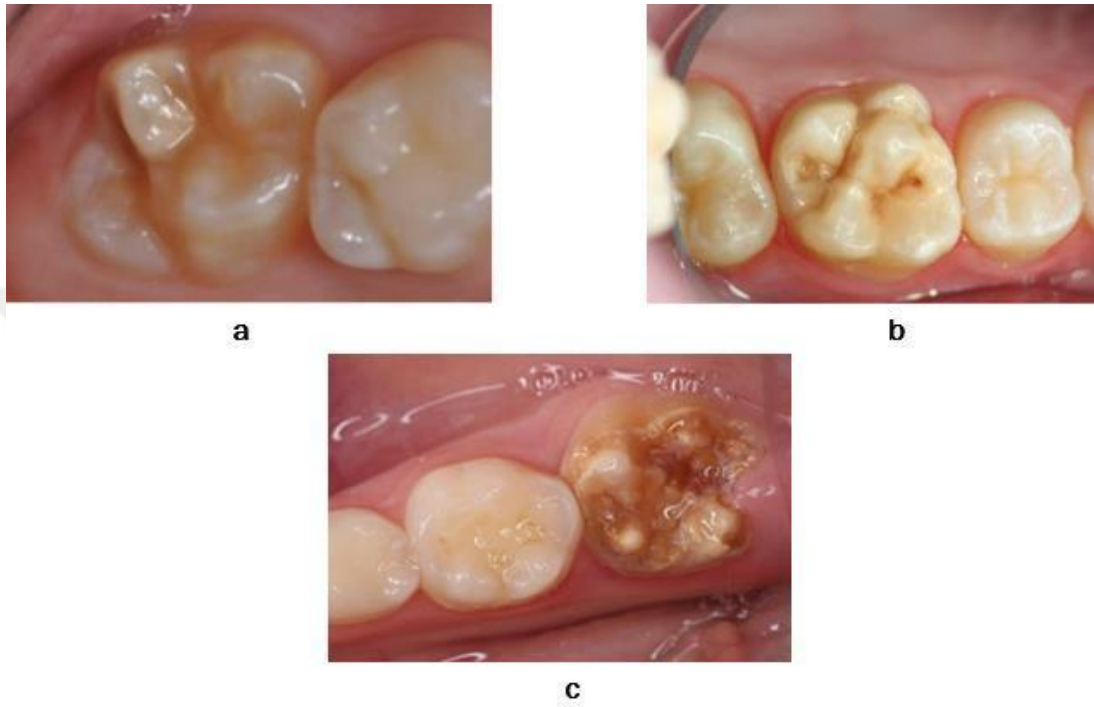
MIH, klinik uygulamalarda kolaylık sağlaması açısından hafif veya şiddetli olarak sınıflandırılabilir (Tablo 3.1: MIH'ın klinik sınıflaması, (şekil 3.1: MIH seviyelerine göre klinik görüntüleri). Hafif şiddetteki vakalarda; lezyonlar sınırlı mine opasiteleri şeklinde olup posterüptif mine yıkımları görölmemektedir. Bu dişlerde su,

hava vb. dış uyaranlara karşı hassasiyet olmasına rağmen, diş fırçalama sırasında herhangi bir rahatsızlıktan söz edilmemektedir. Keser dişlerde yalnızca estetik problemlere neden olan renklenmeler görülmektedir. Şiddetli lezyonların görüldüğü vakalarda ise sınırlı mine opesiteleri ile birlikte sürme sonrası mine yıkımları, çürükler ve hastanın sosyo-psikolojik durumunu olumsuz şekilde etkileyen spontan ve/veya provake ağrılar görülmektedir. Hasta ve ailesinde ileri derecede estetik kaygılar gelişmiştir.

Tablo 3.1: MIH'ın Klinik Sınıflaması [70]

	HAFİF (Mild) (Şekil 3.1a)	ORTA (Moderate) (Şekil 3.1b)	ŞİDDETLİ (Severe) (Şekil 3.1c)
Mine görüntüsü	Stres içermeyen büyük azı bölgesinde sınırlı opesiteler	Atipik restorasyonlar	Posterüptif mine yıkımı mevcut
Mine kaybı	Sınırlı opesiteler	İnsizal ve oklüzal üçlüde sınırlı opesiteler Posterüptif mine yıkımı görülmez	Yeni süren dişte hızla görülen posterüptif mine yıkımı
Çürük	Etkilenen diş minesinde çürük yok	Bir veya iki yüzeyde sınırlı çürük	Etkilenen diş minesinde yaygın çürük
Hassasiyet	Normal	Normal	Diş hassasiyeti var
Estetik	Genellikle sorun olmaz	Ebevyenler endişelerini dile getirir	Ebeveynler endişelidir

Tablo3.1'deki literatür bilgisine göre hasta takip formunda büyük azı ve keser dişler için her bir dişe 1 hafif (mild), 2 orta (moderate), 3 şiddetli (severe) olacak şekilde MIH'in klinik sınıflamasını gösteren bir değer verilmiştir. Her hasta için tüm dişler arasındaki en yüksek değer referans olarak alınmıştır. Bu sonuçlara göre 37 hastanın MIH klinik sınıflaması şiddetli, 2 hastanın orta, 1 hastanın hafif olarak belirlenmiştir.



**Şekil 3.1: MIH Seviyelerine Göre Klinik Görüntüleri; a) Hafif (mild) MIH
b) Orta (moderate) MIH c) Şiddetli (severe) MIH [132, 133]**

Ağız-diş muayenelerini takiben çocukların ad-soyad, cinsiyet ve doğum tarihleri, intraoral muayene bulguları (deft/DMFT indeksi, gecikmiş diş sürmesi, eksik diş varlığı) ve MIH lezyonuna sahip çocuklarda EAPD'nin teşhis kriterlerine göre MIH lezyonları hasta takip formuna kaydedilmiştir (Ek.3. Hasta Takip Formu). Ardından gluten ile ilişkili rahatsızlıklara ait oral ve genel semptomları belirlemek için hazırlanan anket formu (Hasta takip formunda mevcuttur.) ebeveyn eşliğinde doldurulmuştur.

MIH teşhisi olan ve olmayan 60 gönüllü çocuk serolojik ve genetik testler için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne yönlendirilmiştir.

3.4. Serolojik Testler

Serolojik testler; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Bunlar;

- Total Ig A (IgA türbidimetrik)
- Doku translutaminaz antikor; tTG IgA
- Endomisyum antikor; EMA IgA analizidir.

Doku translutaminaz antikor için ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. ELISA antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak için kullanılan kantitatif bir ölçüm yöntemidir. İmmobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirekt boyama yöntemi kullanılmaktadır.

Endomisyum antikor için İFA (İmmün Floresan Antikor) testi kullanılmıştır. İFA, floresan bileşikler ile işaretli antikorlar kullanılarak, şüpheli materyalde bulunan etken ya da bunlara karşı oluşmuş antikor varlığının araştırıldığı, immunositokimyasal bir yöntemdir.

Total IgA ise spektrofotometre yöntemiyle çalışılmıştır. Spektrofotometre çözelti içeriğindeki maddenin miktarının bulunmasında kullanılır. Temel mantığı, hazırlanan çözülden belirli spektrumlarda ışık geçirilmesi ve bu ışığın ne kadarının çözelti tarafından absorbe edildiğinin bulunması esasına dayanır. Spektrofotometre, çözeltinin içinden geçebilen ışığın yoğunluğunu tespit ederek çözelti içeriğindeki aranan maddenin miktarı hakkında kantitatif bilgi verir.

3.5. Genetik Testler

Genetik testler için alınan kan örnekleri Acıbadem Labmed Sağlık Hiz. A.Ş. Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Bu testler;

- HLA DQ2 doku antijeni
- HLA DQ8 doku antijeni testidir.

HLA DQ2-8 testi için kan örnekleri pıhtılaşmayı önleyerek izolasyon prosesinin düzgün ilerlemesine yardımcı olan EDTA'lı mor kapaklı tüplerde toplanmıştır. Alınan kan örnekleri analizler yapılana kadar +4°C saklanmış ve testler Real Time PCR yöntemi (SNP Biyoteknoloji Çölyak Real Time PCR Kiti, Türkiye) ile gerçekleştirilmiştir. Real Time PCR ile florasan ışına tekniklerinden faydalanarak PCR çalışması devam ederken eş zamanlı olarak ürün analizi de gerçekleştirildi. Ürün analizinin eş zamanlı yapılabildiği bu sistemlerde; PCR sonrası ikincil analiz (jel elektroforez vb.) işlemlerinin uygulanmasına gerek kalmamaktadır. Böylece verimlilik artmakta, kontaminasyon riski ise azalmaktadır.

Real Time PCR yöntemi (SNP Biyoteknoloji Çölyak Real Time PCR Kiti, Türkiye); PCR için gerekli tüm bileşenleri içerisinde bulunduran bir hazır kittir. Gen bölgesine spesifik primer ve probler yardımı ile örneğin içeriği tespit edilir. Sistem mütipleks özelliğe sahiptir. Kit, HEX/JOE boyasını kullanarak tespit ettiği internal kontrol ile PCR reaksiyonunun çalışıp çalışmadığını kontrol etmektedir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız yaşları 7-13 arasında değişen, 36'sı (%60) kız, 24'ü (%40) erkek olmak üzere toplam 60 çocuk ile yapılmıştır. Yaş ortalaması $8,6\pm 1,4$ olarak bulunmuştur.

MIH teşhis edilen 40 çocuk çalışma grubunu oluşturmuştur. MIH teşhis edilmemiş olan 20 çocuk ise kontrol grubunda yer almaktadır. Gruplara ait yaş ve cinsiyet değerlendirmesi tablo 4.1'de gösterilmiştir (Tablo 4.1: Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.1: Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi

Serolojik Test		Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş $Ort\pm SS$		$8,2\pm 1,28$	$9,4\pm 1,31$	
Cinsiyet n (%)	Kız	26 (%65)	10 (%50)	¹ 0,402
	Erkek	14 (%35)	10 (%50)	

¹Continuity (yates) düzeltmesi

* $p<0.05$

Çalışmamızda yapılan ağız içi muayenede çocukların eksik diş sayısı ve çürük durumu da değerlendirilmiştir. Buna göre çalışma grubunda 3 çocukta, kontrol grubunda ise 1 çocukta eksik dişlere rastlanmıştır. Bu dişler numaraları ile Tablo 4.2'de verilmiştir (Tablo 4.2: Gruplara ait çocuklarda görülen eksik diş numaraları). Tablo 4.3'te ise bu gruplardaki gönüllülere ait çürük- dolgulu- eksik diş sayılarına ait veriler sunulmuştur (Tablo 4.3: Gruplara ait deft ve DMFT değerleri). Çalışma ve kontrol grubunda gecikmiş diş sürmesi saptanmamıştır.

Tablo 4.2: Gruplara ait çocuklarda görülen eksik diş numaraları

	Eksik Diş Sayısı	Eksik Diş No
Çalışma Grubu -gönüllü-1	1	45
Çalışma Grubu -gönüllü-2	2	35,45
Çalışma Grubu -gönüllü-3	5	12,13,22,31,41
Kontrol Grubu -gönüllü-1	3	25,35,45

Tablo 4.3: Gruplara ait deft ve DMFT değerleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	P
deft	4,82±3,07(5)	5,3±2,79(5)	
DMFT	3,35±1,07(4)	3,35±1,78(4)	

Süt dişleri için; **d**: Çürük, **e**: Eksik/çekilmiş, **f**: Dolgulu, **t**: Dişler

Daimi dişler için; **D**: Çürük, **M**: Çürükten dolayı kaybedilmiş, **F**: Dolgulu, **T**: Dişler

4.1. Anket Bulguları

4.1.1. Oral semptomlara ait bulgular

Çalışma ve kontrol gruplarında fissürlü dil, atrofik glossit, oral liken planus ve oral ülser ya da bu lezyonlara ait hikaye teşhis edilmemiştir.

Recürrent aftöz stomatit, anguler cheilitis ve ağrı-acı-yanma şikayeti açısından değerlendirilen çalışma ve kontrol gruplarına ait yüzdelik veriler tablo 4.4'te verilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.4: Grupların oral semptomlar açısından değerlendirilmesi).

Tablo 4.4: Grupların oral semptomlar açısından değerlendirilmesi

Oral Semptomlar			Çalışma	Kontrol	p
			n (%)	n (%)	
Recürrent Aftöz Stomatit	Evet	12 (%30)	5 (%25)	¹ 0,919	
	Hayır	28 (%70)	15 (%75)		
Anguler Cheilitis	Evet	10 (%25)	4 (%20)	² 0,756	
	Hayır	30 (%75)	16 (%80)		
Fissürlü Dil	Evet	0 (%0)	0 (%0)	-	
	Hayır	40 (%100)	20 (%100)		
Atrofik Glossit	Evet	0 (%0)	0 (%0)	-	
	Hayır	40 (%100)	20 (%100)		
Oral Liken Planus	Evet	0 (%0)	0 (%0)	-	
	Hayır	40 (%100)	20 (%100)		
Oral Ülser	Evet	0 (%0)	0 (%0)	-	
	Hayır	40 (%100)	20 (%100)		
Ağrı-Acı-Yanma şikayeti	Evet	4 (%10)	0 (%0)	² 0,291	
	Hayır	36 (%90)	20 (%100)		

¹Continuity (yates) düzeltmesi²Fisher's Exact Test

4.1.2. Genel semptomlara ait bulgular

Çalışmaya katılan çocuklar için ishal, karın ağrısı, kusma, anoreksia, kabızlık, karında şişlik, gaz toplanması, düzensiz bağırsak alışkanlığı, yorgunluk, depresyon, eklem/kas ağrısı, deri döküntüleri/dermatit, anemi, rinit/astım/alerji, batık kıl ve bozuk uyku düzeni gibi gluten ile ilişkili genel semptomların değerlendirildiği anket verileri tablo 4.5'te verilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.5: Grupların genel semptomların görülme

oranları açısından değerlendirilmesi). Bu semptomların görülme sıklıkları ise tablo 4.6'da özetlenmiştir (Tablo 4.6: Grupların genel semptomların görülme sıklıkları açısından değerlendirilmesi).

Tablo 4.5: Grupların genel semptomların görülme oranları açısından değerlendirilmesi

Genel Semptomlar		Çalışma	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
İshal	Hayır	18 (%45)	14 (%70)	¹ 0,120
	Evet	22 (%55)	6 (%30)	
Karın Ağrısı	Hayır	11 (%27,5)	7 (%35)	¹ 0,765
	Evet	29 (%72,5)	13 (%65)	
Kusma	Hayır	31 (%77,5)	15 (%75)	² 1,000
	Evet	9 (%22,5)	5 (%25)	
Anoreksia	Hayır	37 (%92,5)	19 (%95)	² 1,000
	Evet	3 (%7,5)	1 (%5)	
Kabızlık	Hayır	27 (%67,5)	13 (%65)	¹ 1,000
	Evet	13 (%32,5)	7 (%35)	
Karında Şişlik	Hayır	21 (%52,5)	14 (%70)	¹ 0,308
	Evet	19 (%47,5)	6 (%30)	
Gaz Toplanması	Hayır	25 (%62,5)	17 (%85)	¹ 0,135
	Evet	15 (%37,5)	3 (%15)	
Düzensiz	Bağırsak			² 0,704
Alışkanlığı	Hayır	33 (%82,5)	18 (%90)	
	Evet	7 (%17,5)	2 (%10)	
Yorgunluk	Hayır	25 (%62,5)	9 (%45)	¹ 0,311
	Evet	15 (%37,5)	11 (%55)	

Depresyon/Anksiyete	Hayır	10 (%25)	5 (%25)	¹ 1,000
	Evet	30 (%75)	15 (%75)	
Eklem/Kas Ağrısı	Hayır	21 (%52,5)	10 (%50)	¹ 1,000
	Evet	19 (%47,5)	10 (%50)	
Deri Döküntüleri/Dermatit	Hayır	38 (%95)	18 (%90)	² 0,595
	Evet	2 (%5)	2 (%10)	
Anemi	Hayır	29 (%72,5)	17 (%85)	² 0,347
	Evet	11 (%27,5)	3 (%15)	
Rinit/Astım/Alerji	Hayır	25 (%62,5)	12 (%60)	¹ 1,000
	Evet	15 (%37,5)	8 (%40)	
Batık Kıllar	Hayır	36 (%90)	20 (%100)	² 0,291
	Evet	4 (%10)	0 (%0)	
Bozuk Uyku Düzeni	Hayır	34 (%85)	18 (%90)	² 0,707
	Evet	6 (%15)	2 (%10)	

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact Test

Tablo 4.6: Grupların genel semptomların görülme sıklıkları açısından değerlendirilmesi

Genel Semptomlar		<u>Çalışma</u>	<u>Kontrol</u>
		n (%)	n (%)
İshal	Hayır	18 (%45)	14 (%70)
	Nadiren	7 (%17,5)	2 (%10)
	Bazen	14 (%35)	2 (%10)
	Genellikle	1 (%2,5)	2 (%10)
Karın Ağrısı	Hayır	11 (%27,5)	7 (%35)
	Nadiren	1 (%2,5)	1 (%5)
	Bazen	16 (%40)	9 (%45)
	Genellikle	12 (%30)	3 (%15)
Kusma	Hayır	31 (%77,5)	15 (%75)

	Nadiren	2 (%5)	0 (%0)
	Bazen	6 (%15)	3 (%15)
	Genellikle	1 (%2,5)	2 (%10)
Anoreksia	Hayır	37 (%92,5)	19 (%95)
	Bazen	3 (%7,5)	0 (%0)
	Genellikle	0 (%0)	1 (%5)
Kabızlık	Hayır	27 (%67,5)	13 (%65)
	Nadiren	3 (%7,5)	2 (%10)
	Bazen	8 (%20)	4 (%20)
	Genellikle	2 (%5)	1 (%5)
Karında Şişlik	Hayır	21 (%52,5)	14 (%70)
	Nadiren	1 (%2,5)	0 (%0)
	Bazen	8 (%20)	4 (%20)
	Genellikle	10 (%25)	2 (%10)
Gaz Toplanması	Hayır	25 (%62,5)	17 (%85)
	Nadiren	1 (%2,5)	1 (%5)
	Bazen	8 (%20)	2 (%10)
	Genellikle	6 (%15)	0 (%0)
Düzensiz Alışkanlığı	Bağırsak		
	Hayır	33 (%82,5)	18 (%90)
	Nadiren	1 (%2,5)	0 (%0)
	Bazen	2 (%5)	1 (%5)
	Genellikle	4 (%10)	1 (%5)
Yorgunluk	Hayır	25 (%62,5)	9 (%45)
	Nadiren	1 (%2,5)	0 (%0)
	Bazen	6 (%15)	7 (%35)
	Genellikle	8 (%20)	4 (%20)
Depresyon/Anksiyete	Hayır	10 (%25)	5 (%25)
	Bazen	12 (%30)	4 (%20)
	Genellikle	18 (%45)	11 (%55)
Eklem/Kas Ağrısı	Hayır	21 (%52,5)	10 (%50)
	Nadiren	1 (%2,5)	0 (%0)
	Bazen	10 (%25)	8 (%40)
	Genellikle	8 (%20)	2 (%10)
Deri Döküntüleri/Dermatit	Hayır	38 (%95)	18 (%90)

	Nadiren	2 (%5)	0 (%0)
	Bazen	0 (%0)	2 (%10)
Anemi	Hayır	29 (%72,5)	17 (%85)
	Bazen	6 (%15)	1 (%5)
	Genellikle	5 (%12,5)	2 (%10)
Rinit/Astım/Alerji	Hayır	25 (%62,5)	12 (%60)
	Nadiren	0 (%0)	1 (%5)
	Bazen	10 (%25)	4 (%20)
	Genellikle	5 (%12,5)	3 (%15)
Batık Kılılar	Hayır	36 (%90)	20 (%100)
	Bazen	3 (%7,5)	0 (%0)
	Genellikle	1 (%2,5)	0 (%0)
Bozuk Uyku Düzeni	Hayır	34 (%85)	18 (%90)
	Bazen	3 (%7,5)	1 (%5)
	Genellikle	3 (%7,5)	1 (%5)

4.2. Serolojik Test Sonuçlarına ait Bulgular

Gruplara ait IgA, Doku Transglutaminaz IgA, Endomisyum Antikoru (EMA) IgA değerleri ve gruplar arası yüzdelik oranlar tablo 4.7’de verilmiştir (Tablo 4.7: Grupların serolojik test sonuçları açısından değerlendirilmesi). Yapılan istatistiksel analizler sonucu gruplar arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Doku Transglutaminaz IgA düzeyleri kontrol grubunun hepsinde negatif iken, çalışma grubunda bu oran %85 negatif, %7,5 (3 çocuk) pozitif, %7,5 (3 çocuk) sınır değer olarak bulunmuştur.

Endomisyum Antikoru (EMA) IgA düzeyleri ise kontrol grubunun hepsinde negatif iken, çalışma grubunda bu oran %95 negatif, %5 (2 çocuk) pozitif olarak bulunmuştur.

Tablo 4.7: Grupların serolojik test sonuçları açısından değerlendirilmesi

Serolojik Test			Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
IgA (Türbidimetrik) Ort±SS			113,3±47,5	111,1±28,2	¹ 0,848
			n (%)	n (%)	
Doku Transglutaminaz IgA	Antikoru	Negatif	34 (%85)	20 (%100)	² 0,327
		Sınır	3 (%7,5)	0 (%0)	
		Pozitif	3 (%7,5)	0 (%0)	
Endomisyum (EMA) IgA	Antikoru	Negatif	38 (%95)	20 (%100)	² 0,548
		Pozitif	2 (%5)	0 (%0)	
¹ Student t test (p>0.05)		² Fisher Freeman Halton Test		³ Fisher's Exact Test	

4.3. Genetik Test Sonuçlarına ait Bulgular

Gruplara ait HLA DQ2 ve HLA DQ8 genlerinin pozitif çıkma oranları tablo 4.8'de verilmiştir (Tablo 4.8: Grupların genetik test sonuçları açısından değerlendirilmesi). Buna göre çalışma grubundaki olguların %57,5'inin, kontrol grubundaki olguların ise %65'inin HLA DQ2 test sonucu pozitif olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Çalışma grubundaki olguların %77,5'inin, kontrol grubundaki olguların %75'inin HLA DQ8 test sonucu pozitif olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.8: Grupların genetik test sonuçları açısından değerlendirilmesi

Genetik Test		Çalışma	Kontrol	p
		Grubu	Grubu	
		n (%)	n (%)	
HLA-DQ2	Pozitif	23 (%57,5)	13 (%65)	¹ 0,780
	Negatif	17 (%42,5)	7 (%35)	
HLA-DQ8	Pozitif	31 (%77,5)	15 (%75)	² 1,000
	Negatif	9 (%22,5)	5 (%25)	

¹Continuity (yates) düzeltmesi²Fisher's Exact Test

(p>0.05)

4.4. Gluten ile ilişkili hastalık şüphesi bulunan çocukların değerlendirilmesi

Çalışmamızda, MIH teşhisi koyulmuş olan, çalışma grubundaki 6 çocukta (%15) gluten ile ilişkili hastalık şüphesi belirlenmiştir. Hastalık şüphesi olan olgular ile olmayan olgular arasında oral ve genel semptomların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.9: Çalışma grubunda hastalık şüphesi bulunan ve bulunmayan olguların oral ve genel semptomlar açısından değerlendirilmesi). Karın ağrısı bu 6 çocuk için ortak semptom olarak ortaya çıkmıştır. Bununla beraber ishal, karında şişlik, depresyon/anksiyete, eklem/kas ağrısı semptomları 4 çocukta kendini göstermiştir. Kabızlık, gaz toplanması ve rekürent aftöz stomatit bulguları ile 3 çocukta karşılaşılmış olup, batık kıllar, ağızda ağrı/acı/yanma şikayetleri, deri döküntüleri/dermatit ve anoreksia bulguları bu çocuklardan hiçbirinde görülmemiştir.

Tablo 4.9: Çalışma grubunda hastalık şüphesi bulunan ve bulunmayan olguların oral ve genel semptomlar açısından değerlendirilmesi

	Hastalık Şüphesi		p
	Var (n=6)	Yok (n=34)	
Oral Semptomlar			
Recürrent Aftöz Stomatit	3 (%50)	9 (%26,5)	0,341
Anguler Cheilitis	2 (%33,3)	8 (%23,5)	1,000
Ağrı-Acı-Yanma şikayeti	0 (%0)	4 (%11,8)	1,000
Genel Semptomlar			
İshal	4 (%66,7)	18 (%52,9)	0,673
Karın Ağrısı	6 (%100)	23 (%67,6)	0,162
Kusma	1 (%16,7)	8 (%23,5)	1,000
Anoreksia	0 (%0)	3 (%8,8)	1,000
Kabızlık	3 (%50)	10 (%29,4)	0,370
Karında Şişlik	4 (%66,7)	15 (%44,1)	0,398
Gaz Toplanması	3 (%50)	12 (%35,3)	0,654
Düzensiz Bağırsak Alışkanlığı	2 (%33,3)	5 (%14,7)	0,279
Yorgunluk	1 (%16,7)	14 (%41,2)	0,381
Depresyon/Anksiyete	4 (%66,7)	26 (%76,5)	0,629
Eklem/Kas Ağrısı	4 (%66,7)	15 (%44,1)	0,398
Deri Döküntüleri/Dermatit	0 (%0)	2 (%5,9)	1,000
Anemi	1 (%16,7)	10 (%29,4)	1,000
Rinit/Astım/Alerji	1 (%16,7)	14 (%41,2)	0,381
Batık Kılılar	0 (%0)	4 (%11,8)	1,000
Bozuk Uyku Düzeni	2 (%33,3)	4 (%11,8)	0,215

Fisher's Exact Test (p>0.05)

Çalışmamızda, gluten ile ilişkili hastalık şüphesi belirlenen 6 çocukta (%15) serolojik ve genetik testlerden elde edilen sonuçlar için yapılan istatistiksel incelemede anlamlı farklılıklar saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.10: Çalışma grubunda hastalık şüphesi bulunan olguların serolojik ve genetik test sonuçları). Bu çocuklardan Doku Transglutaminaz IgA sonuçları sınır değerinde olan 3 tanesinin Endomisyum Antikoru (EMA) IgA antikoru negatiftir fakat bir tanesinde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genlerinin ikisi de pozitif değer verirken, bir tanesi sadece HLA-DQ2 geninde diğeri ise sadece HLA-DQ8 geninde pozitif sonuçlar vermiştir. Hastalık şüphesi olan bu 6 çocuktan Doku Transglutaminaz IgA değeri pozitif olan 3 çocuğun ise hepsinde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genlerinin ikisi de pozitif değer vermiştir fakat, Endomisyum Antikoru (EMA) IgA antikoru bu çocuklardan ikisinde pozitif, birinde negatif değer vermiştir. Diğer dört hasta yeniden serolojik testler için çağrılmış, 3 hastaya serolojik testler yeniden yapılmıştır. 1 hasta Covid-19 nedeniyle hastaneye gelmek istememiştir. Bu üç hastada yeni testlerde EMA değeri negatif bulunmuştur. Doku transglutaminaz antikoru sınırda olan iki hastanın biri yine sınırda diğeri ise pozitif bulunmuştur. Doku transglutaminaz antikoru pozitif olan hastanın ise yeni değeri sınırda bulunmuştur. Bu üç hastaya bu testlerle birlikte Anti Deamine Gliadin IgA/IgG (Anti DGP)'de bakılmıştır. Üç hastasında Anti DGP değerleri negatif bulunmuştur.

Tablo 4.10: Çalışma grubunda hastalık şüphesi bulunan olguların serolojik ve genetik test sonuçları

Hastalık şüphesi olan çocuklar	IgA (Türbidimetrik)	Doku Transglutaminaz IgA	Endomisyum Antikoru (EMA) IgA	HLA-DQ2	HLA-DQ8
1	246	Sınır	Negatif	+	+
2	247	Sınır	Negatif	+	-
3	98	Sınır	Negatif	-	+
4	137	Pozitif	Pozitif	+	+
5	114	Pozitif	Pozitif	+	+
6	144	Pozitif	Negatif	+	+

5. TARTIŞMA

Ağızda en az bir daimi birinci molar diş ile birlikte sıklıkla daimi kesici dişler üzerinde görülen, simetrik olmayan mine defektleri ile karakterize MIH lezyonlarının etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir [12, 39]. Ayırıcı tanısı, sıklıkla, ağızda genel bir dağılımın gözlemlendiği genetik kökenli gelişimsel mine defektleri, etiyolojisi bilinen genel dağılımlı (fluorozis) veya lokalize (süt dişi enfeksiyonu veya travması) mine defektleri ile yapılır [12, 17]. MIH, bütün mine bozuklukları arasında en yaygın görülen ve klinik olarak sürekli ilerleyen bir tablodur [35].

MIH lezyonlarının, aynı dönemde mineralize olan daimi birinci büyük azı ve kesicilerde ortaya çıkması, bu dişlerin mineralizasyon dönemine denk gelen, yaşamın ilk yıllarının MIH gelişimi için en kritik dönem olarak görülmesine sebep olmuştur [60]. Bu nedenle MIH etiyolojisi ile ilgili çalışmalar kesici ve daimi birinci büyük azı dişlerinin gelişim dönemlerinden dolayı, doğum ve erken çocukluk çağı arasındaki dönemi içermektedir [41]. Bu dönemde minenin gelişimi sırasında ortaya çıkan çevresel, sistemik ve genetik faktörlerin mineralizasyonu etkilemesi ile erken maturasyon döneminde ameloblastların yaşam döngülerinin bozulduğu ve buna bağlı olarak mine yapısında fizyolojik ve histolojik hasarlar meydana geldiği bilinmektedir [12, 34].

Erken doğan çocuklarda, minenin gelişimsel defektlerinde artış olduğu gösterilmiştir [131]. Bu oran %96 kadar yüksek olabilir [132]. Öne sürülen bir teoriye göre erken doğan bebeklerde intra-uterin hayatta alınmış olması gereken mineraller alınamamıştır, doğum sonrasında da bu eksiklik anne sütündeki mineraller ile karşılanamamıştır [133, 134]. Ülkemizde de 2007 yılında yapılan bir çalışmada 1,5 kg'dan daha düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde MIH görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir [135]. Düşük doğum ağırlığının ve düşük kilolu bebek sebeplerinin arasında, düşük sosyo-ekonomik durum, emzirme döneminin çok kısa olması ve annenin gebelik sırasında sık hastalanması, beslenme bozuklukları gibi kriterler değerlendirilmektedir [136]. Bu nedenle, gebelik döneminde annedeki kalp hastalıkları, idrar yolu enfeksiyonları, A ve D vitamini eksiklikleri, anemi, zehirlenme, diabetes mellitus ve kızamıkçık gibi viral hastalıkların geçirilmiş olması da çocukta gelişimsel mine defektlerine yol açabilecek faktörler arasında bildirilmiştir [137]. Bebeklik döneminde, beslenmenin ana kaynağı süt olarak kabul edilir ve emzirme

bebeğin sağlığı için yararlıdır ancak, son zamanlarda anne sütünde dioksin gibi çevresel atıkların varlığı endişe yaratmaktadır [138]. Çünkü dioksinlerin hem deneysel hayvan çalışmalarında hem de tesadüfen dioksinlere veya dioksin benzeri bileşiklere maruz kalan çocuklarda diş gelişimini bozduğu görülmüştür [139, 140]. Yapılan bir çalışmada MIH ile anne sütünden alınan dioksinlerin direkt ilişkisi bile gösterilmiştir [52]. Bununla beraber mineralizasyon defektlerinin oluşumu ve emzirme süresi arasındaki ilişki incelendiğinde, emzirme süresi daha uzun olan çocuklarda defektlerin daha sık ve yaygın olduğu da bildirilmiştir [51].

Günümüzde bazı araştırmacılar, MIH etiyojisi ile ilgili olarak tek bir faktörden söz etmenin mümkün olmadığını birçok zararlı ajanın veya durumun, birlikte etki göstererek, MIH riskini arttırdığını düşünmektedir [12, 22]. Bu düşünceyi destekler şekilde, etiyojik faktörler arasında değerlendirilen sistemik hastalıkların incelendiği bazı çalışmalarda, aynı dönemde meydana gelen iki veya daha fazla sistemik hastalığın birlikte etki göstererek defektin oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir [60, 141, 142].

Birçok çalışmada, üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarının mine defektlerine neden olabileceği de bildirilmiştir [12, 34, 50]. Astım, pnömoni, bronşit gibi solunum yolu enfeksiyonları ile doğum komplikasyonlarının yol açtığı hipoksinin, ameloblastların oksijen desteğini kesmesi ile ameloblastları hasara uğratarak mineralizasyonu etkilediği ve bunun sonucunda MIH veya minede opasiteler görülebileceği savunulmuştur [12, 143]. Böbrek hastalıkları olan çocuklarda ise kalsiyum, fosfor ve D vitamini metabolizmasının etkilendiği, bunun sonucu olarak da o dönemde oluşan minede gelişimsel defektlerin görülebildiği ileri sürülmüştür [144]. Bu dönemde antibiyotik kullanımının MIH açısından etiyojik faktör olabileceği fakat hastalığın kendisinden mi, yoksa kullanılan antibiyotiğin etkisinden mi kaynaklandığı net olarak bilinmemektedir [59, 60], çünkü diş gelişimi esnasında geçirilen bu ateşli hastalıkların da ameloblastik aktivitenin bozulmasına yol açabileceği öne sürülmüştür [145].

Mine defektlerinin kalsiyum-fosfat eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkması, MIH etiyojisinde beslenme bozukluklarının ve beslenme bozukluklarına sebep olabilecek hastalıkların da incelenmesi ihtiyacını doğurmuştur [137, 143]. Birçok çalışmada, beslenme bozukluğunun (malnutrisyon) mine oluşumunda fizyolojik ve histolojik hasarlardan, diş sürmesinde gecikmeye kadar değişik şekillerde diş gelişimini

etkilediği bildirilmiştir [146-148]. Ayrıca, mine oluşumu, dişin dentin ve sement gibi diğer mineralize dokularına oranla beslenme bozukluğuna karşı daha hassas bulunmuştur [147].

Çölyak hastalığı, ince bağırsak epitelinde çavdar, buğday, arpa ve yulafta bulunan glutene karşı gelişen immunolojik cevap sonucu meydana gelen kronik bir bozukluktur [149]. Hastalıkta sıklıkla diyare, kusma, abdominal şişkinlik gibi gastrointestinal semptomlar görülür. Literatürde, kronik beslenme bozukluğu ve/veya diyare ile süt/daimi dişlenmedeki mine defektleri arasındaki ilişki çoktan ortaya koyulmuştur [148]. Buna karşın Beentjes ve arkadaşları [13], çalışmalarında MIH'lı grup ile kontrol grubu arasında beslenme ve/veya gastrointestinal problemler açısından bir fark bulamamışlardır.

Çölyak hastalığı olan bireylerde de gelişimsel mine defektlerinin (DED) varlığı bildirilmiştir[150]. Bu defektlerin görülme sebebinin çölyak hastalarındaki yetersiz beslenme, zayıf bağırsak emilimi ve hipokalsemiye bağlı olabileceği düşünülmektedir [150, 151]. Hatta bazı araştırmalarda, dişlerdeki mineralizasyon bozukluklarının asemptomatik çölyak hastalığının teşhisinde rol oynayabileceği bile öne sürülmüştür [149, 152] fakat, DED ve CD arasındaki ilişkinin incelendiği bir diğer çalışmada, çölyak hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark saptanamamış ve bu hastalığın mineralizasyon defektleri için önemli bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır [153]. Bununla beraber, bu konuda yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasına göre, DED ve CD türleri arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu sistematik çalışmaya dahil edilen araştırma sonuçlarına göre, çölyak hastalığı olan toplam 2840 kişinin yaklaşık yarısında DED olduğu rapor edilmiştir [154]. Brezilya'da yapılan bir araştırmada da, CD hastalarında, kontrol grubuna göre DED görülme olasılığı 2,83 kat daha fazla bulunmuştur [155]. Bucci ve arkadaşları 4-22 yaş aralığındaki 70 çölyak hastası ve 4-17 yaş aralığındaki 159 kontrol hastası ile yaptıkları bir çalışmada 14 (%20) CD hastasında ve 9 (%6) kontrol hastasında mine defektleri tespit etmişlerdir [156]. Aine ise yaptığı bir çalışmada CD'li çocukların %96'sında, CD'li yetişkinlerin %83'ünde, kontrol hastalarının ise %4'ünde mine defektleri gözlemlemiştir [9].

Bu literatürler ışığında, çölyak hastalığı hakkında elde edilen bilgiler ilerledikçe, Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN) bağırsak dışı semptomlar listesini; daimi dişlerde mine hipoplazisi, osteopeni,

osteoporoz, kısa boy, gecikmiş ergenlik ve demir eksikliği anemisi [3] ile, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ise yorgunluk, tekrarlayan aftöz stomatit, ve anormal karaciğer biyokimyasını da ekleyerek belirlemiştir [7]. Zayıf mine oluşumunun, bu hastalıktan kaynaklanan hipokalseminin, genetik yatkınlığın veya odontogenez sırasında mine organında gelişen bir otoimmün reaksiyonun sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceği savunulmaktadır [157, 158].

Çölyak hastalığı kendini sıklıkla diyare, kusma, abdominal şişkinlik gibi gastrointestinal semptomlar ile gösterir. Çocuklarda malabsorpsiyon ve büyüme hızının azalması, kilo kaybına yol açabilmektedir. Bu hastalara glutensiz diyet uygulandığında epitel normale dönmektedir [146, 151]. Çölyak hastalarında teşhis gecikirse, diyetten glutenin çıkarılmadığı dönemde görülen emilim bozukluğunun mineralizasyon defektlerine neden olabileceği düşünülmektedir. Çölyak hastalığında, teşhisin gecikmesiyle diyetten glutenin çıkarılmadığı aktif faz, genelde daimi keserler ve birinci büyük azıların mineralizasyon sürecine denk gelir [10, 151]. Bebek besleme alışkanlıkları, yani emzirme süresi, glutenle beslenmeye başlama yaşı ve günlük glutenli gıda alım miktarı, CD'nin çevresel faktörleri arasında değerlendirilmektedir. 1973 ile 1997 yılları arasında, İsveç'te yapılan bir çalışmada, emzirmenin azalması ve gluten içeren gıdaların daha erken yaşta ve daha fazla alınması ile bebeklerde gastrointestinal semptomlarda artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu şikayetlerinin azalmasının, gluten içeren gıdalara başlangıç yaşının gecikmesi, uzun süreli emzirme ve az miktarda ve kaliteli gluten içeren gıdaların kademeli olarak verilmesinin bir sonucu olarak mümkün olduğu görülmüştür. Bu bulgular, beslenme uygulamalarının CD üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu ve neredeyse klasik formlar kadar yaygın olan ancak teşhis edilmesi daha zor olan atipik çölyak başlangıcının daha geç teşhis edilmesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir [96]. Ek gıda alımının başlangıç yaşının 6 ay ve sonrası olduğu düşünülürse, daimi azı ve kesici dişlerin kalsifikasyonlarının etkilenme riski ile ilişkili olabileceği görülmektedir. Aynı zamanda, devam eden gastrointestinal problemler, teşhis edilmemiş bir CD varlığı ile ortaya çıkan malabsorpsiyona bağlı olarak, küçük azılarda da hasarın görülmesine neden olabilir. MIH lezyonlarının küçük azıları da etkiyelebildiği fakat bu dişlerde lezyonların daha az görülmesinin nedeni, bu dişlerin mineralize olduğu dönemin hastalığın teşhis edildiği ve emilim bozukluğunun düzeldiği bir döneme denk gelip gelmesine bağlanabilmektedir [10, 159].

Çölyak hastalarında %50- %96 arasında geniş bir dağılım gösteren [4, 10] mineralizasyon defektlerinin bazen simetrik ve kronolojik dağılım gösterdiği tespit edilmesine karşın defektlerin bazen de asimetrik ve tek bir dişte küçük opasite şeklinde görülebileceği bildirilmiştir [10, 150]. Bu nedenle dişlerdeki mineralizasyon bozukluklarının, asemptomatik tipteki çölyak hastalığının teşhisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür [149, 152]. DED, çölyak hastalığının tek klinik belirtisi olabilmektedir ve bu nedenle ideal bir senaryoda çölyak hastalığı için gerekli testler yapılmalıdır [160]. Maki ve arkadaşları, bu konuda, kalıcı dişlerinde mine defektleri olan ve sadece hafif gastrointestinal semptomları olan veya hiç olmayan kişilere çölyak tanısı için tarama yapılmasının teşhiste fayda sağlayabileceğini belirtmişlerdir [161].

Campisi ve arkadaşları 18-75 yaş arası 90, 2-17 yaş arası 107 toplamda 197 tedavi edilmemiş CD hastası ve 19-77 yaş arası 180, 2-17 yaş arası 233 toplamda 413 kontrol hastasıyla CD'nin oral belirtilerinin prevalansını değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır. Sonuçta 46 (%23) CD hastasında, 37 (%9) kontrol grubu hastasında mine defekti, 28 (%27) CD hastasında, 16 (%7) kontrol grubu hastasında gecikmiş diş sürmesi saptamışlardır. Araştırmacılara göre çölyığa bağlı beslenme ve emilim bozuklukları diş gelişimi sırasında hipokalsemiye bağlı mine hipoplazisi ve diş sürmesinde gecikmelere sebep olmaktadır [162]. Aguirre ve arkadaşları da 137 çölyak hastası ve 52 kontrol hastasıyla yaptıkları bir çalışmada; 137 çölyak hastanın 72'sinde (20 asimetrik; 52 simetrik ve her iki arkta aynı dişler etkilenmiş) ve 52 kontrol hastasının 22'sinde (13 asimetrik; 9 simetrik ve her iki arkta aynı dişler etkilenmiş) mine defekti tespit etmişlerdir. Bu mine defektleri 72 çölyak hastasının 51 keser, 25 molar, 15 kanin , 7 premolar, 22 kontrol hastasının 9 keser, 7 molar, 7 kanin, 5 premolar dişindedir [10].

DED ve CD arasındaki ilişki günümüze kadar araştırmalara konu olmuş olmasına rağmen, bilgimize göre MIH ve CD arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli çalışma yoktur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada çölyak teşhisi olan 40 hasta ve 40 sağlıklı birey EAPD teşhis kriterlerine göre MIH varlığı açısından değerlendirilmiştir. Çölyak tanısı olan çalışma grubunda 8, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ise 2 hastada MIH varlığı tespit edilmiştir ve bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiyi işaret ettiği bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmadan elde edilen verilere göre çölyak hastalığı olan bireylerin, hastalığı olmayan katılımcılara kıyasla 4,75 kat daha fazla

MIH lezyonuna sahip olma riski taşıdığını bildirmişlerdir (%95 CI:2.22-10.18; P=0.044) [163].

NCGS ise birçok durumda CD hastalarına benzer gastrointestinal veya ekstraintestinal semptomlarla karakterize edilir; ancak, bugüne dek bu hastalık için spesifik bir immünolojik mekanizma veya serolojik belirteç tanımlanamamıştır. Tanı çölyak hastalığı ve gluten alerjisinin dışlanmasıyla (ayırıcı tanısı) konur ve gluten alımıyla semptomlar doğrudan ilişkilidir [3]. Literatürde, MIH lezyonlarının etyolojisinde CD ve NCGS şüphesi ile serolojik ve genetik testler kullanılarak teşhis koymaya çalışan bir çalışma mevcut değildir. Klinik olarak MIH teşhisi koyduğumuz çocuk hastalarda gluten ile ilişkili bu rahatsızlıkların varlığını araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların, CD ve NCGS'nin erken teşhisine yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. CD ya da NCGS'nin erken dönemde teşhis edilmesi, hastalığın ilerleyen döneminde olumsuz sağlık sonuçları doğurabildiği gerçeği düşünüldüğünde oldukça önemlidir. Çünkü MIH lezyonları görülen çocuklarda yapılan serolojik ve genetik testler ile henüz teşhis edilmemiş olan gluten ile ilişkili bir rahatsızlığın varlığı, bu tabloya eşlik edebilecek birçok sistemik hastalığın da erken teşhisinde fayda sağlayabilecektir.

MIH; çocuklarda daimi dişlerin sürmeye başladığı 6 yaş itibari ile teşhis edilebilen bir tablodur. Prevalansı tüm dünya ülkelerinde %2-40 arasında değişen bu tablonun ülkemizde de görülme sıklığı oldukça yüksek olup %6,8-14,8 olarak rapor edilmiştir. Daimi I. büyük azı ve daimi kesici dişleri etkileyen bu tabloda mine yüzeyinde var olan defektler ve hipomineralize alanlar yüksek çürük riski oluşturmaktadır [164]. MIH'lı çocuklarda çürük riskinin daha yüksek olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır [38, 165, 166]. Bunun aksine çürük lezyon sayıları ile MIH arasında anlamlı farklılıklar olmadığını bildiren çalışmalar da vardır [167, 168]. Çalışmamızda çalışma grubunun deft değerleri $4,82 \pm 3,07$, DMFT değerleri $3,35 \pm 1,07$ iken, kontrol grubunun deft değerleri $5,3 \pm 2,79$, DMFT değerleri ise $3,35 \pm 1,78$ şeklinde bulunmuştur.

Etkilenen dişlerde henüz yıkım oluşmadan önce teşhis edilen MIH vakalarında remineralizasyon ile bu dişlerin sağlık durumunu düzeltmek ya da idame etmeye çalışmak mümkündür. Bu nedenle MIH lezyonlarının erken teşhisi ve gerekli önlemlerin alınması bu çocuklarda, ağız-diş sağlığının korunmasında büyük önem taşımaktadır. Literatürde etyolojisi hala net olmayan bu lezyonların, sadece radyolojik

görüntüleme ile teşhisi oldukça nadir olabildiği için, bu dişler sürmeden önce MIH lezyonlarından haberdar olmak her zaman mümkün olamamaktadır. Genellikle teşhis için geç kalınmış MIH lezyonlarının sebep olduğu ağrılı diş tedavileri ile kliniğe yapılan başvurular da, 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 [169]. CD ve NCGS teşhisinin MIH lezyonları ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve etyolojideki rollerinin belirlenmesi, teşhisi takiben, klinik prognozu iyi olmayan MIH lezyonlu daimi dişlere de erken müdahale şansını doğurabilecektir.

Gluten alımına bağlı ortaya çıkan gastrointestinal sistem ya da genel semptomların, özellikle çocuklarda CD ya da NCGS gibi gluten ile ilişkili rahatsızlıkların teşhisinde yeterli olmadığı bilinmektedir. CD ve NCGS çok çeşitli spesifik olmayan belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir, bu nedenle teşhis için hastanın yönlendirilmesi oldukça zordur. Örneğin gluten duyarlılığının nörolojik belirtileriyle başvuran hastaların çoğunda gastrointestinal semptomlar yoktur, hatta çölyak hastalığı olanlarda bile gastrointestinal semptomlar olmayabilmektedir [14, 63]. Fakat görülebilecek oral semptomların birçoğu diş hekimi muayenesi sırasında teşhis edilebilir durumdadır. Gluten alımıyla ortaya çıkan oral semptomların; daimi dişlerde mine hipoplazisi, recurrent aftöz stomatit, fissürlü dil, angular cheilitis, geçikmiş diş sürmesi, tükürük bezi fonksiyon bozukluğu, atrofik glossit, oral liken planus, diş çürüğü, oral ülserler olabileceği belirtilmiştir [4, 6]. Oral lezyonların CD'nin doğrudan belirtisi mi yoksa, malabsorpsiyonun bu hastaların bağırsak mukozasındaki bazal hücre tabakası üzerindeki dolaylı etkilerinin bir sonucu olarak mı oluştuğu belirsizdir [4]. Örneğin, bazı çalışmalarda, CD'de görülen malabsorpsiyonun yetersiz beslenmeye neden olduğu ve bu durumun yaşa bağlı olarak, gecikmiş diş sürmesi, mine formasyonunda problemler, tükürük bezlerinde fonksiyon bozukluğu gibi oral semptomlara neden olabileceği savunulmuştur [4, 170, 171]. Birçok enflamatuar gastrointestinal bozuklukta görülen aftöz ülserler de çölyak hastalığının oral belirtilerinden biri olarak kabul edilir ve genellikle aktif çölyak hastalarında bulunurlar ve şiddetli olabilirler, ancak glutensiz diyetin benimsenmesiyle genellikle iyileşirler [160]. Literatürde CD hastalarında rekürent aftöz stomatit görülme sıklığı %4 ila %41 arasında rapor edilirken [4], diğer bir çalışmada yaş, cinsiyet ve RAS prevalansı açısından CD'li ve sağlıklı 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir

[172]. Aydemir ve arkadaşları RAS öyküsü olan 41 hasta ve RAS öyküsü olmayan 49 gönüllüyü serolojik testler (IgA-AGA and IgA-EMA) ve bağırsak biyopsisi yaparak çölyak prevalansı açısından değerlendirmiştir ve sonuçta RAS öyküsü olan hastaların 2'sinde (%4,8) çölyak ile karşılaşmışlardır [173]. Bununla beraber literatürde yumuşak doku lezyonlarından da bahsedilmektedir. Lähteenoja ve arkadaşları, 128 CD hastası ile yapılan bir çalışmada, CD hastalarının yaklaşık %80'ininde yumuşak dokuda oral lezyonlar olduğunu gözlemlemiştir. Bunlar; hastaların 38'inde (%30) dilde ağrı/yanma hissi, 71'inde (%55) dudaklarda/damakta/dilde yerleşik eritem/ülserasyon gibi oral mukozal lezyonlar şeklindedir. Araştırmacılara göre CD'ye bağlı olarak, duodenal mukozadaki B vitamini, folat ve demir emiliminin bozulması dilde kızarıklık ve hassasiyete de yol açabilir [174]. Literatürde angular cheilitis ve atrofik glossit açısından gruplar arasında bir fark olmadığı ama aftöz ülser için anlamlı farklılık saptandığını bildiren bir çalışma ile beraber [175], glutensiz diyetin başlamasından 1 yıl sonra çölyak hastalarının %89'unda RAS prevalansında azalma olduğunu ortaya çıkaran bir çalışma da mevcuttur [162]. Buna benzer sonuç içeren bir diğer çalışmada da 1993 yılında, biyopsi ile tanımlanmış eroziv oral liken planus lezyonu olan 70 yaşındaki bir erkek hastada demir, folat ve B12 vitamin eksikliğinin yanısıra çölyak tanısı (biyopsi yapılarak) konulmuştur. Bu hastada da GFD ile 6 ay içinde oral lezyonlarda rahatlama sağlanmıştır [176]. Ancak Scully ve arkadaşları OLP'li 103 hastayı araştırdıklarını ve hiçbirinin CD'ye sahip olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, OLP'nin yalnızca ara sıra CD ile ilişkili olarak ortaya çıktığını ifade etmişlerdir [177]. 1998'de OLP'li 39 hasta ile yapılan bir çalışmada ise; 12 hastanın IgA gliadin antikor testi ve 2 hastanın endomisyum antikor testi pozitif çıkmıştır ancak sadece 1'inde CD'nin ince bağırsak belirtileri bulunmuştur. Sonuç olarak CD ve OLP arasındaki bir ilişkiyi desteklemek için yeterli kanıt olmadığı savunulmuştur [178]. Biz de çalışmamızda literatüre uygun olarak hastalarımızda CD ile ilişkili oral bulgular olan; recürrent aftöz stomatit, angular cheilitis, fissürlü dil, atrofik glossit, oral liken planus, oral ülser, ağrı-acı-yanma şikayetlerinin varlığını sorguladık. Çalışmamızda çalışma ve kontrol gruplarında fissürlü dil, atrofik glossit, oral liken planus ve oral ülser ya da bu lezyonlara ait bir hikaye teşhis olmadığı kaydedilmiştir. Recürrent aftöz stomatit, angular cheilitis ve ağrı-acı-yanma şikayeti açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Sonuç olarak çölyak ve oral lezyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli delil olmadığını ve daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

CD ve NCGS varlığında oral semptomların yanısıra, gluten alımıyla; ishal, karın ağrısı, kusma, kabızlık, karın şişkinliği, anoreksia, midede gaz toplanması, düzensiz bağırsak hareketleri, dermatit herpetiformis, osteopeni ve osteoporoz, kısa boy, gecikmeli ergenlik, tedaviye cevap vermeyen demir eksikliği anemisi gibi genel semptomların da görülebileceği bildirilmiştir [2, 3]. NCGS'de görülen genel semptomlar daha çok, karın ağrısı, karında şişkinlik, ishal, egzema, döküntü, baş ağrısı, zihinde bulanıklık, yorgunluk, depresyon, anemi, kol ve bacaklarda uyuşma, eklem ağrısı şeklinde belirtilmiştir [2]. Buğday alerjisinde görülen genel semptomlar ise; ishal, karın ağrısı, kabızlık, şişkinlik, zayıf kilo alımı, kusma, açıklanamayan kilo kaybı, kemik ve eklemlerde ağrı, egzama, atopik dermatit, yorgunluk, baş ağrısı/migren, anjiödem, anafilaksi, astım, öksürük, geniz akıntısı şeklinde rapor edilmiştir [1].

Genel semptomlar ile ilgili yapılan çalışmalardan Altuntaş ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada çocuklarda kronik ishal etiyolojisinde en sık nedenin çölyak hastalığı(%30) olduğunu saptamışlardır [179].

Yaşları 10 ila 70 arasında değişen 23 erkek (% 46) ve 27 kadın (% 54) 50 kronik ishal hastayla yapılan bir çalışmada 10(%20) hastanın çölyak tanısı aldığı bildirilmiştir [180].

Demir eksikliği anemisi nedeniyle araştırılan hastalarda %8,7'ye varan sıklıkta serolojik testler ve ince bağırsak biyopsilerine dayanılarak çölyak hastalığı tanısı konulduğunu bildirilen çalışmalar mevcuttur [181].

Volta ve arkadaşları gluten sensitive tanısı almış 17 ila 63 yaş aralığında 56 kadın 22 erkek 78 hastayla bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların tümü çölyak hastalığı serolojisi [IgA endomisyum antikorları (EMA) ve IgA doku transglütaminaz antikorları (tTGA)] ve buğday alerjisi testleri (spesifik IgE ve deri prick testleri) için negatif bulunmuştur. HLA tiplemesi 36 vakada (%46) DQ2 ve/veya DQ8 için pozitiflik göstermiştir. Tüm hastalar 6 ila 12 ay arasında değişen bir süre boyunca sıkı bir glutensiz diyet izlediler ve semptomların çok hızlı bir şekilde (birkaç gün içinde) ortadan kalktığı, bir aylık bir gluten alımından hemen sonra tekrarladığı bildirilmiştir. Çalışmada 60 (%77) hastada karın ağrısı, 56 (%72) hastada şişkinlik, 31 (%40) hastada ishal, 14 (%18) hastada kabızlık, 33 (%42) hastada bilinçte bulanıklık, 28(%36) hastada yorgunluk, 26 (%33) hastada egzema ve deri döküntüleri, 25 (%32)

hastada baş ağrısı, 22 (%28) hastada eklem ve kas ağrısı, 13 (%17) hastada el ve ayaklarda uyuşma, 12 (%15) hastada depresyon, 12 (%15) hastada anemi şikayeti olduğu bildirilmiştir [182].

Bu nedenle CD ve NCGS teşhisi için, sadece belirgin gastrointestinal semptomları olan hastalarda değil, klinik tablosu net olmayan bireylerde de ayırıcı tanının doğru yapılması önem taşımaktadır, çünkü ilerleyen dönemde teşhis edilmemiş olan CD ve NCGS, insüline bağımlı şeker hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı, bağ dokusu hastalıkları ve Sjögren sendromu gibi olumsuz sağlık sorunları doğurabilmektedir [15, 183, 184].

Çalışmamızda EAPD'nin kriterlerine göre teşhis edilmiş 40 MIH hastası ve 20 sağlıklı hastada CD ve NCGS şüphesi ile serolojik ve genetik testler yapılmış, aileleri eşliğinde çocuklara gluten ile ilişkili rahatsızlıkların oral ve genel semptomlarını sorgulayan sorular sorulmuştur. Çölyak hastalığı kesin tanısı ince bağırsak biyopsisi ile konur fakat, tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Çölyak tanısı için Anti-Gliadin antikor (AGA), endomisyum antikor (EMA), doku transglütaminaz (tTG) testleri yapıldığı görülmektedir. En duyarlı ve spesifik testler doku transglütaminaz (tTG) IgA ve anti-endomisyum (EMA) IgA'dır [185, 186]. Gluten sensitif enteropati tanı ve taramasında EMA analizi, duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek testlerden biridir (duyarlılık: %85-98, özgüllük: %97-100). Yapılan çalışmalarda EMA pozitifliğinin villöz atrofinin progresyonu için belirleyici olduğu saptanmıştır [67, 68]. Enteropati yokluğunda EMA pozitifliği ileride villöz atrofi gelişeceğinin erken bir bulgusu olabilir [69]. İnsan kökenli tTG'yi EMA ile kıyaslayan meta analizler, hasta bireyleri saptama yani duyarlılık yönünden tTG'yi daha üstün bulmuş olup testin uygulama kolaylığı ve maliyet avantajı da göz önüne alındığında hastalığın tarama ve izleminde tTG testinin kullanımını önermektedirler [35, 187]. Daha önce arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serolojik testlerin birlikte kullanımı ile daha fazla çölyak olgusuna tanı konulduğu belirtilmiştir. Çalışma sonucunda AGA-IgG ve anti tTG-IgA (%93) veya AGA-IgG ve EMA-IgA (%96) kombinasyonlarının en yüksek sensitiviteye sahip oldukları bildirilmiştir [188].

Günümüzde EMA ve anti tTG testlerinin uygulanabileceği durumlarda, sensitivite ve spesifitesi değişken olan AGA-IgA testinin tanıda kullanılmaması önerilmektedir [189]. AGA-IgA ve AGA-IgG'nin hastalık tanısında duyarlılıkları sırasıyla %75-90

ve %69-85 olarak bulunmuştur [152]. Sulkanen ve arkadaşları ise tedavi edilmemiş çölyak hastalarında yaptıkları çalışmada doku transglütaminaz otoantikörleri için %95'lik, EMA için %93'lük bir duyarlılık saptamışlardır [30].

Bu bilgiler ışığında, biz de çalışmamızda çölyak tanısı için duyarlılığı en yüksek olan Doku Transglutaminaz IgA ve EMA IgA testlerini kullandık. Sensitivite ve spesifitesi değişken olduğu için IgA AGA testini kullanmadık. Serolojik testlerin birlikte kullanımının daha fazla çölyak olgusuna tanı koyulmasını sağladığı literatür bilgisiyle hastalarımızda bu iki testi birlikte değerlendirdik.

Bürgin-Wolf ve arkadaşları tedavi edilmemiş çölyak hastalarında yaptıkları araştırmada %98 özgüllük oranıyla EMA-IgA'nın en duyarlı testlerden biri olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada pozitif EMA ve pozitif AGA'ya sahip 247/248 hastada (%99,6) düz bir mukoza, negatif AGA ve negatif EMA'ya sahip 136/137 hastada (%99,3) ise normal mukoza varlığı saptamışlardır. Yine aynı çalışmada çölyak hastalarının yaklaşık %2-3'ünde IgA eksikliğine bağlı olarak IgA temelli serolojik testler negatif bulunmuştur [185]. NASPAGHN'e göre aynı kişide hem CD hem de IgA eksikliğinin ortaya çıkması, asemptomatik bireylerde nadir görülmektedir (1/8500), ancak CD'li semptomatik çocuklarda daha yüksek orandadır (yaklaşık %2). Bu nedenle çölyak şüpheli hastalara serolojik testler yapılırken yanlış negatif cevap alınmaması için serum IgA seviyelerine bakılmalıdır [3]. Bu nedenle biz de çalışmamızda, IgA eksikliğinde yanlış negatif cevaplar ortaya çıkabileceği için hastalarımızın IgA eksikliği olup olmadığını görmek için Total IgA değerlerini de değerlendirdik. Çalışmamızın sonunda çalışma grubunda 3 hastada Doku transglutaminaz IgA sonuçları sınır değerde iken, 1 hastada Doku transglutaminaz IgA pozitif, 2 hastada Doku transglutaminaz IgA ve Endomisyum Antikoru (EMA) IgA pozitif bulunmuştur. Çölyak hastalığı dünya çapında genel nüfusun yaklaşık %1'ini etkiler [94]. Bu kadar yüksek prevalansa rağmen, ortalama tanı gecikmesinin 13 yıl olduğu bildirilmektedir. (Celiac UK). Teşhis konulan kişilerin teşhis edilmemiş kişilere tahmini oranı 1/8'dir. Tarihsel olarak, anti-gliadin antikörlerinin (AGA) sınırlı değere sahip olduğu (düşük duyarlılık ve özgüllük ile) bulunmuştur. Özellikle gliadinlerin, gastrointestinal sistemde mukozal hasarı olan hastalarda yüksek bir yalancı pozitif oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Endomisyum antikoru (EMA) ve anti-doku transglutaminaz antikörlerinin (tTG), AGA'dan üstün olduğu ve birlikte kullanıldıklarında %95'in üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur.

Pozitif serolojik testler tek başına teşhisi doğrulamak için yeterli değildir. EMA, görülen immünofloresans derecesine bağlı kalitatif bir testtir ve pozitiflik, villöz atrofi derecesiyle ilişkilendirilmiştir. Daha düşük atrofi derecesine sahip kişiler EMA negatif olabilir. tTG'nin diğer otoimmün hastalıklarda yanlış pozitif olduğu bulunmuştur. Bu nedenlerle çölyak hastalığının teşhisi tamamen serolojik sonuçlara dayandırılmaz. Bu literatür bilgisine dayanarak negatif serolojiye sahip hastalarda çölyak hastalığının ortaya çıkmayacağını söylemek doğru değildir [190]. Bu literatür bilgisine göre çalışmamızda doku transglutaminazı yükselmeye başlamış (sınır ve pozitif), EMA'sı negatif (düşük villöz atrofi durumunda) olan hastaların çölyak şüphesi devam etmektedir, belirli aralıklarla testlerin yenilenmesi gerekmektedir. Çünkü antikor negatif çölyak hastalığı, normal serum IgA seviyesine sahip kişilerde ortaya çıkabilir ve tüm çölyak hastalığı vakalarının %9'unu oluşturabilir [191]. Çölyak için bir defa negatif antikor varlığı saptanan hastalarda ileride çölyak gelişmeyeceğinin garantisi yoktur. O nedenle gerekli görüldüğünde test tekrarlanmalıdır ancak bununun ne sıklıkla tekrarlanması gerektiği konusunda henüz bir görüş birliği yoktur [192].

Çölyak hastalığının birinci derece akrabalarda daha sık görülmesi, (%10–15), hastalığın genetik olarak yatkınlık gösterdiğini düşündürmektedir. Diğer kronik enflamatuvar hastalıklar ile karşılaştırıldığında, çölyak hastalığında görülen genetik yatkınlık anlamlı derecede daha yüksektir. Bu genetik riskin sebebi çölyak hastalarında bulunan HLA genleridir. Genetik faktörlerin rolü ile ilgili olarak, CD gelişiminin MHC sınıf II HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 molekülleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genel popülasyonun %30-35'inde görülen bu HLA moleküllerden az bir tanesi CD hastalarında mutlaka görülmektedir [193]. Çalışmamızda doku transglutaminaz ve EMA'sı pozitif olan iki hastamız kardeşdir ve bu genetik yatkınlığın bir göstergesi olarak kabul edilebilir [194].

CD, multigenetik bir bozukluktur. Bu HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerinin ekspresyonunun gerekli olduğu ancak hastalığa neden olmak için yeterli olmadığı anlamına gelir. Çünkü genel popülasyonun yaklaşık %30 ila %40'ında HLA-DQ2 haplotipi bulunur ve yalnızca %1'inde CD geliştirir. HLA-DQ2 homozigot olan kişilerin çok daha yüksek risk altında olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen, HLA testi CD için başlangıç tanısal test olarak tek başına kullanılmamalıdır. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 testleri, serolojik ve histolojik bulgular arasında bir tutarsızlık olması ya da tanısal bir ikilem olan hastalar için kullanılmalıdır. Bu tür hastalarda, HLA-DQ2 ve

HLA-DQ8 mevcut değilse, CD olasılığı çok düşüktür ve alternatif bir tanı aranmalıdır [1].

HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'in duyarlılığı ve özgüllüğünü görmek için yapılan birçok çalışma vardır; bu çalışmaların çoğunda çölyak hastalarında %91-100, sağlıklı kontrol gruplarında ise %12-68 oranında pozitif değerler ile karşılaşılmıştır (Tablo 5.1: HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 duyarlılığı ve özgüllüğü için yapılan çalışmalar). Bu çalışmaların aksine Perez-Bravo, çalışmasında 62 çölyak hastasının %37'sinde, 124 kontrol hastasının ise %85'inde pozitif değer bildirmiştir.

Tablo 5.1: HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 duyarlılığı ve özgüllüğü için yapılan çalışmalar [7]

ÇALIŞMA	YIL	Çalışma Grubu HLA DQ2-8 Pozitif	Kontrol Grubu HLA DQ2-8 Pozitif
Balas ve arkadaşları [195]	1997	%99	%54
Catassi ve arkadaşları [196]	2001	%96	%58
Fasono ve arkadaşları [197]	2003	%100	%40
Hadithi ve arkadaşları [198]	2007	%100	%57
Liu ve arkadaşları [199]	2002	%100	%32
Neuhausen ve arkadaşları [200]	2002	%100	%13
Sumnik [201]	2000	%100	%12
Tuysuz ve arkadaşları [202]	2001	%91	%68
Perez-Bravo [203]	1999	%37	%85

GFD ile beslenen 62 çölyak hastası, 19 çölyak tanısı almamış ama GFD ile beslenen hasta, 10 gluten içeren diyetle beslenen çölyak hastası ve 52 sağlıklı kontrol grupları ile yapılan bir çalışmada HLA-DQ testinin çölyak hastalığına duyarlı ve spesifik

olarak sonuçlar verdiği gösterilmiştir [204]. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 alelleri negatif olanlarda, CD için daha fazla teste gerek olmadığı düşünülür fakat, pozitif değer veren diğer tüm hastalarda tanıyı doğrulamak amacıyla bağırsak biyopsisinden önce tTG/EMA antikör testleri ile elde edilen serolojik değerler yorumlanmalıdır [1]. Biz de çalışmamıza katılan çocuklardan elde edilen serolojik testlerin sonucunu desteklemek ve negatifliği durumunda çölyak tanısını dışlamak için HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genetik testlerini yaptırıldı. Çalışmamızda serolojik test sonuçlarına göre çölyak şüphesi taşıyan 6 çocuk için genetik test sonuçları incelendiğinde; 4 hastanın HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genleri pozitif, 1 hastanın sadece HLA-DQ2, 1 hastanın ise sadece HLA-DQ8 geninin pozitif olduğu görülmüştür. Çalışmamızda biyopsi yapılan ve çölyak teşhisi konulan iki hastanın HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genleri pozitifdir. Bu durum çölyak ile bu genler arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir.

Buğday alerjisinde semptomlar gluten alımıyla birlikte dakikalar ve saatler içinde başlamaktadır. Buğday alerjisi tanısı için kanda IgE'ye özgü antikorların ölçülmesi ve deri prick testi yapılması önerilmektedir. Buğday alerjisi şüphesi olan hastalar bu testlerin yapılması için yönlendirilebilirler.

NCGS'ye sahip olabilecek kişileri belirlemek için ise herhangi spesifik bir test bulunmamaktadır. Tanı çölyak ve buğday alerjisini dışlayarak konulabilir. NCGS olasılığını göz önünde bulundurmak için, öncelikle serolojik testler negatif, histoloji normal, deri prick testi ve serum IgE testleri negatif olmalıdır (Tablo 5.2: Glutenle ilişkili bozukluklar için yapılan testlerin karşılaştırılması).

Tablo 5.2: Glutenle ilişkili bozukluklar için yapılan testlerin karşılaştırılması [1]

	CD	NCGS	WA
tTG IgA	+	-	-
HLA DQ2/8	+	+/-	+/-
Biyopsi- villüs atrofi	+	-	-
ImmunoCAP Spesifik IgE	+/-	-	+
Deri prick testi	+/-	-	+

Histopatolojik bulguların değerlendirilmesi alınan biyopsi örnekleri sayesinde mümkündür ve günümüzde teşhis için altın standart olarak kabul edilmektedir.

Endoskopik biyopsi, hastaya yönelik girişimsel bir işlem olduğu için, işlem sırasında öğürme, bulantı hissi, karında şişkinlik ve ağrı şeklinde şikayetler olabilmektedir. Endoskopik işlemler çocukta anksiyete, korku, endişe gibi durumlar oluşturmakta bu durum hastada uyumu güçleştirmekte, toleransı azaltmaktadır. İşleme bağlı oluşabilecek anksiyete, ağrı ve korkular uygun bir yaklaşım, yeterli bilgilendirme, uygun bir ortam ve işlem öncesi uygulanacak sakinleştirici ilaçlarla giderilebilmektedir. Biyopside kanama, enfeksiyon, sedasyona bağlı reaksiyonlar, ateş, endoskopi bölgesinde sürekli ağrı, karın ağrısı, kusma gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Tüm bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda çocuklarda glutenle ilişkili rahatsızlıkların teşhisinde biyopsi yapılmadan doğru teşhisin konulabilmesinin önemini oraya çıkarmaktadır. Biz de çalışmamızda MIH lezyonları ve glutenle ilişkili rahatsızlıkların ilişkisini değerlendirmek için, bu rahatsızlığı öncelikle serolojik ve genetik testler ile inceledik.

Çölyak hastalığı tanısı için, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin (ESPGHAN) 2012 yılında yayınladığı kılavuzda basit bir puanlama sistemi önerilmektedir (Tablo 5.3: ESPGHAN kılavuzundaki puanlama sistemi). Puanlama sisteminin temel amacı tanısal bulguların değerlendirilmesine katkıda bulunmak ve yanlış tanı konulmasının önüne geçmektir. Puanlama sistemine göre CD tanısı koymak için toplam 4 puan gereklidir. Tipik ve atipik bulguları CD'yi düşündüren olgularda tanı için ilk olarak serolojik testler yapılmalıdır. Serolojik testler tarama amaçlı kullanılan en değerli yöntemlerdir [7].

Tablo 5.4: ESPGHAN kılavuzundaki puanlama sistemi

	PUAN
BELİRTİLER	
Malabsorpsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili diğer belirtiler Tip 1 DM 1. derece yakınlarında CD varlığı	1
Belirtisiz	0
SERUM ANTİKORLARI	
EMA pozitifliği ve/veya anti-tTG antikorların normalin üst sınırından 10 kat yüksek olması	2
Anti- tTG antikorların düşük pozitifliği veya izole anti-DGP pozitifliği	1
Serolojik testler yapılmamış	0
Serolojik testler yapılmış ancak tüm CD'ye özgü antikorlar negatif -1	-1
HLA	
Tam HLA-DQ2 veya HLA DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği	2
HLA yapılmamış ya da %50 HLA DQ2 pozitifliği	1
HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği	0
HİSTOLOJİ	
Marsh 3b ya da 3c	2
Marsh 2 ya da 3a ya da Marsh 0-1 ve bağırsak dokusunda dTG antikorların pozitifliği	1
Marsh 0-1 ya da biyopsi yapılmamış	0

EMA: Endomisyum antikor, **Anti-tTG:** Anti-doku transglutaminaz,

Anti-DGP: Anti-deamide gliadin peptid

Serolojik testler tarama amaçlı kullanılan en değerli yöntemler olmasına rağmen, serolojik ve genetik testlerin yapılması için kan örneklerine ihtiyaç duyulur. Kan örneklerinin alınması invaziv bir yöntemdir. Bunun yerine sadece oral semptomların tanıda kullanılması ya da tükürük örnekleriyle tanı konulması daha pratik bir teşhis yöntemi olarak kabul edilebilir. Tükürük, protein ve nükleik asit gibi molekül içerikleri

bakımından kan ile benzer özellikler taşımaktadır. Diğer vücut sıvılarını toplama yöntemleri ile tükürük toplama yöntemleri karşılaştırıldığında kolay, ucuz, güvenilir ve noninvaziv olması ile tükürük örnekleri, hastalıkların belirlenmesinde büyük önem kazanmaktadır. Tükürük tanı yöntemlerinin yaygınlaştırılmasıyla, sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde etkili tarama programları oluşturulabilecek ve risk grubundaki hastaların saptanması, monitorize edilmesi ve tedavi edilmesi sağlanarak toplumun sağlık düzeyi yükseltilebilecektir [205].

Çalışmamızda bu 6 çocuk hasta çölyak şüphesiyle Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilmiştir. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından genel muayeneleri yapılan bu çocuklar, serolojik testlerinin yinelenmesinin ardından, klinik semptomları açısından da değerlendirilmiştir. Doku transglutaminazı sınırdan ve pozitif olan bu 6 hasta için çölyak şüphesiyle Çocuk Gastroenteroloji bölümü ile görüşüldü. Hem doku transglutaminaz değeri, hem de EMA'sı pozitif olan iki hastaya çölyak şüphesiyle yapılan endoskopik biopsi sonucu, 2 hastaya da çölyak teşhisi konuldu. Biopsi raporunda intraepitelyal lenfosidoz, belirgin villöz atrofi ve lamina propria lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu varlığı rapor edildi. Mevcut histomorfolojik bulguların çölyakı destekler nitelikte olduğu ve çölyak hastalığı sınıflamasında MARSH 3B olarak yorumlandığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar bize, serolojik testleri negatif çıkan hastaların, MIH lezyonları gibi ek klinik semptomları da mevcut ise çölyak hastalığı şüphesiyle yeniden değerlendirilmeleri gerekebileceğini düşündürmektedir.

Çölyak hastalığında buzdağı benzetmesinin anlaşılması, çölyak hastalığı vakalarının daha sık tespit edilmesine de katkıda bulunmuştur. Bu kavram, çölyak hastalığının klinik değişkenliğini gösterir ve sistemik doğasını anlamaya yardımcı olur. Buzdağında suyun üstünde kalan kısım GIS semptomları görülen tipik çölyak hastalarından oluşur. Bu hastalar teşhisin konulabileceği gastrointestinal sağlık merkezlerine kendileri başvururlar. Buzdağında suyun altında kalan ve daha büyük olan kısım ise GIS semptomları olmayan atipik çölyak hastalarından oluşur.

Mine defektlerinin sıklıkla görüldüğü CD hastalarının varlığına dayanarak, mine defektlerinin spesifik bir türü olan MIH lezyonlarının varlığının CD ve NCGS ile ilişkisini araştırmak istediğimiz bu çalışmamızda, özellikle çocuklarda, tolere edilebilen klinik tablo nedeniyle maskelenmiş olan CD ve NCGS varlığının

araştırılması istenmektedir. CD ve NCGS'nin insüline bağımlı şeker hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı, bağ dokusu hastalıkları ve Sjögren sendromu gibi birçok sistemik duruma sebep olduğu bilinmektedir [14, 15, 206]. Bu nedenle erken dönemde teşhis edilmesi oldukça büyük bir önem taşımaktadır. MIH lezyonuna sahip dişler, çocuklarda bu dişlerin sürmesini takiben (6 yaş itibari ile) hızlı bir şekilde ortaya çıkan hassasiyet, ağrı, çürük, renk değişikliği gibi şikayetlere sebep olduğu için ailelerin diş hekimlerine çok sık başvurmalarına yol oluşturmaktadır. Bu lezyonların etyolojisinde CD ya da NCGS şüphesinin de olduğunun bilinmesi, teşhis edilmemiş CD ve NCGS'nin ortaya çıkarılmasına da yardımcı olabilecektir. Böylelikle, teşhis edilmemiş CD ve NCGS varlığında, tedaviden yoksun kalan çocukların, uzun dönemde bu tabloya eşlik edecek şekilde ortaya çıkabilecek sistemik durumların da önüne geçmesine katkı sağlanılabileceğine inanmaktayız.

6. SONUÇLAR

Molar Kesici Hipomineralizasyonu teşhis ettiğimiz çocuklarda, gluten ile ilişkili rahatsızlıkların (CD ve NCGS) varlığını serolojik ve genetik testler ile incelediğimiz çalışmamızın sonuçları aşağıdaki gibidir.

1. Çalışmamızda çalışma grubunun deft değerleri $4,82\pm 3,07$, DMFT değerleri $3,35\pm 1,07$ iken, kontrol grubunun deft değerleri $5,3\pm 2,79$, DMFT değerleri ise $3,35\pm 1,78$ şeklinde bulunmuştur.
2. Çalışma grubundaki 37 çocukta MIH klinik seviyesi 3 şiddetli (severe), 2 çocukta 2 orta (moderate), 1 çocukta 1 hafif (mild) olarak belirlenmiştir.
3. Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda görülen recürrent aftöz stomatit, anguler cheilitis, ağrı-acı-yanma şikayeti gibi oral semptomlar yüzdesel olarak farklılık gösterse de, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
4. Çalışma ve kontrol grubundaki hiçbir çocukta fissürlü dil, atrofik glossit, oral liken planus ve oral ülser gibi oral semptomların bulunmadığı gözlenmiştir.
5. Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda görülen ishal, karın ağrısı, kusma, anoreksia, kabızlık, karında şişlik, gaz toplanması, düzensiz bağırsak alışkanlığı, yorgunluk, depresyon, eklem/kas ağrısı, deri döküntüleri/dermatit, anemi, rinit/astım/alerji, batık kıl, bozuk uyku düzeni gibi genel semptomlar yüzdesel olarak farklılık gösterse de, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
6. IgA eksikliği, genel popülasyona göre CD'li kişilerde daha yaygındır ve IgA eksikliği olan kişilerde serolojik testlerde yanlış negatif cevap verebilir. Bu yanlış negatif cevabı dışlamak için serolojik testlerle birlikte total IgA değerine bakılması önerilmektedir. Çalışmaya katılan tüm hastaların total IgA değerleri normal sınırlarda bulunmuştur.
7. Çalışma grubundaki 3 hastada Doku Transglutaminaz IgA sınır değerinde, 3 hastada pozitif bulundu. Kontrol grubundaki ise tüm hastalarda negatif bulunmuştur. Çalışma grubumuzda çölyak için spesifitesi yüksek olan doku

transglutaminaz IgA değerinin sınırda ve pozitif bulunması bu hastalarda ileride çölyak hastalığı şüphesi olabileceğini göstermektedir.

8. Çalışma grubundaki 2 hastada Endomisyum Antikoru (EMA) pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise tüm hastalarda negatif bulunmuştur. Bu iki hastaya biyopsi ile çölyak hastalığı teşhisi konulmuştur. EMA pozitifliği ileride villöz atrofi gelişebileceği şüphesini gösterebilir. Bu sonuçlar Endomisyum Antikoru (EMA) pozitif hastalarda çölyak hastalığı ortaya çıkma riskinin olduğunu göstermektedir.
9. Çalışma grubunda HLA-DQ2 23 hastada (%57,5) pozitif, 17 hastada negatif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 13 hastada (%65) pozitif, 7 hastada negatif bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
10. Çalışma grubunda HLA-DQ8 31 hastada (%77,5) pozitif, 9 hastada negatif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 15 hastada (%75) pozitif, 5 hastada negatif bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.
11. Çalışma grubunda yapılan testler sonucu, 3 çocukta doku transglutaminaz antikoru sınır değerde iken, 3 çocukta da pozitif bulunmuştur. Bu çocuklardan 2 tanesinde doku transglutaminaz antikoru ile beraber, EMA, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 testleri de pozitif çıkmıştır. Diğer dört hastada 2 hastanın HLA DQ2-8 değerleri pozitif 1 hastada HLA DQ2, 1 hastada HLA DQ8 değeri pozitif bulunmuştur.
12. Çalışma grubunda doku transglutaminaz, EMA ve HLA DQ2-8 değerleri pozitif olan iki hastaya biyopsi yapılarak çölyak teşhisi konulmuştur. Diğer dört hasta yeniden serolojik testler için çağrılmış, 3 hastaya serolojik testler yeniden yapılmıştır. 1 hasta Covid-19 nedeniyle hastaneye gelmek istememiştir. Bu üç hastada yeni testlerde EMA değeri negatif bulunmuştur. Doku transglutaminaz antikoru sınırda olan iki hastanın biri yine sınırda diğeri ise pozitif bulunmuştur. Doku transglutaminaz antikoru pozitif olan hastanın ise yeni değeri sınırda bulunmuştur.

Çalışmamızda MIH ile çölyak ve NCGS arsasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermeyen bir ilişkinin varlığı, bu konuda daha geniş kitleler üzerinde yapılması gereken yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. **Hill ID, et al.** (2016). NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 63(1):156-65.
2. **Tonutti E and Bizzaro N.** (2014). Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev*, 13(4-5):472-6.
3. **Hill ID, et al.** (2005). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 40(1):1-19.
4. **Ferraz EG, Campos Ede J, Sarmiento VA, and Silva LR.** (2012). The oral manifestations of celiac disease: information for the pediatric dentist. *Pediatr Dent*, 34(7):485-8.
5. **Pastore L, et al.** (2008). Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 42(3):224-32.
6. **Maloney WJ, Raymond G, Hershkowitz D, and Rochlen G.** (2014). Oral and dental manifestations of celiac disease. *N Y State Dent J*, 80(4):45-8.
7. **Husby S, et al.** (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54(1):136-60.
8. **Hadjivassiliou M, et al.** (2010). Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*, 9(3):318-30.
9. **Aine L.** (1996). Coeliac-type permanent-tooth enamel defects. *Ann Med*, 28(1):9-12.
10. **Aguirre JM, Rodriguez R, Oribe D, and Vitoria JC.** (1997). Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 84(6):646-50.
11. **Özer S and At U.** (2011). Molar Kesici Hipomineralizasyonu Bulunan Daimi Birinci Molar Dişlerde Güncel Tedavi Seçenekleri ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörler *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 12(2):89-94.
12. **van Amerongen WE and Kreulen CM.** (1995). Cheese molars: a pilot study of the etiology of hypocalcifications in first permanent molars. *ASDC J Dent Child*, 62(4):266-9.
13. **Beentjes VE, Weerheijm KL, and Groen HJ.** (2002). Factors involved in the aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent*, 3(1):9-13.

14. **Kahaly GJ and Hansen MP.** (2016). Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 15(7):644-8.
15. **Erbasan F, et al.** (2017). Primary Sjögren's syndrome in patients with celiac disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47(2):430-434.
16. **Avery JK and Chiego DJ.** (2006) Essentials of oral histology and embryology: a clinical approach. St. Louis, Mo.: Mosby Elsevier
17. **McDonald RE, Avery, D.R.** (2000) Dentistry for the child and Adolescent. 7th Ed. St. Louis: Mosby
18. **Bhaskar SN.** (1991) Orban's oral histology and embryology. Mosby Incorporated
19. **Bartlett JD.** (2013). Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN dentistry*, 2013.
20. **Slavkin HC.** (1979) Developmental craniofacial biology. Lea and Febiger
21. **Mjör IA and Fejerskov O.** (1986) Human oral embryology and histology. Munksgaard
22. **Nanci A.** (2003) Ten Cate's oral histology development, structure, function. Dentin-pulp complex.
23. **Simmer JP and Hu JC.** (2001). Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ*, 65(9):896-905.
24. **Avery JK.** (2001) Agents affecting tooth and bone development In: Oral development and histology. 3rd edition, Ed.: J.K. Avery, P.F. Steele Ed.
25. **Berkovitz BKB, Holland GR, and Moxham BJ.** (2002) Oral anatomy, embryology and histology. 3rd Ed., Edinburgh ; New York Mosby
26. **Suckling GW.** (1989). Developmental defects of enamel- historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv. Dent. Res*, 3:87-94.
27. **Seow WK.** (1997). Clinical diagnosis of enamel defects: pitfalls and practical guidelines. *Int Dent J*, 47(3):173-82.
28. **Bhaskar SN.** (1961) Development of growth of teeth and jaws. In: Pediatric dentistry. 2nd edition, Ed.: M.M. Cohen, St. Louise: Mosby, Chapter 5 Ed.
29. **Suga S.** (1989). Enamel hypomineralization viewed from the pattern of progressive mineralization of human and monkey developing enamel. *Adv. Dent. Res.*, 3:188-198.
30. **Sui W, Boyd, C., Wright J.T.** (2003). Altered pH regulation during enamel development in the cystic fibrosis mouse incisor. *J. Dent. Res*, 82:388-392.
31. **Jalevik B, Odellius H, Dietz W, and Noren J.** (2001). Secondary ion mass spectrometry and X-ray microanalysis of hypomineralized enamel in human permanent first molars. *Arch Oral Biol*, 46(3):239-47.
32. **FDI.** (1992). A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on oral health, Research and Epidemiology. *Int Dent J*, 42, 411-426.
33. **Cutress TW and Suckling GW.** (1990). Differential diagnosis of dental fluorosis. *J Dent Res*, 69 Spec No:714-20; discussion 721.

34. **Jalevik B NJ.** (2000). Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent.* , 10(4):278-289.
35. **Mast P, Rodrigueztapia MT, Daeniker L, and Krejci I.** (2013). Understanding MIH: definition, epidemiology, differential diagnosis and new treatment guidelines. *Eur J Paediatr Dent*, 14(3):204-8.
36. **Koch G HA, Ludvigsson N, Nansson BO, Holst A, Ullbro C.** (1987). Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. *Community Dent Oral Epidemiol* 15:279-85.
37. **Jackson D.** (1961). A clinical study on non-endemic mottling of enamel. . *Arch Oral Biol* 5:212-223.
38. **Leppäniemi A LP, Alalusua S.** (2001). Nonfluoride hypomineralizations in the permanent first molars and their impact on the treatment need. *Caries Res* 35:36-40.
39. **Weerheijm KL, Jalevik B, and Alaluusua S.** (2001). Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res*, 35(5):390-1.
40. **Lygidakis NA, et al.** (2010). Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH) An EAPD Policy Document. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 11(2):75-81.
41. **Jalevik B.** (2010). Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 11(2):59-64.
42. **Wogelius P, Haubek D, and Poulsen S.** (2008). Prevalence and distribution of demarcated opacities in permanent 1st molars and incisors in 6 to 8-year-old Danish children. *Acta Odontol Scand*, 66(1):58-64.
43. **Jasulaityte L, Veerkamp JS, and Weerheijm KL.** (2007). Molar incisor hypomineralization: review and prevalence data from the study of primary school children in Kaunas/Lithuania. *Eur Arch Paediatr Dent*, 8(2):87-94.
44. **Cho SY, Ki Y, and Chu V.** (2008). Molar incisor hypomineralization in Hong Kong Chinese children. *Int J Paediatr Dent*, 18(5):348-52.
45. **Calderara PC, et al.** (2005). The prevalence of Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in a group of Italian school children. *Eur J Paediatr Dent*, 6(2):79-83.
46. **Balmer RC, Laskey D, Mahoney E, and Toumba KJ.** (2005). Prevalence of enamel defects and MIH in non-fluoridated and fluoridated communities. *Eur J Paediatr Dent*, 6(4):209-12.
47. **Muratbegovic AM, N and Selimovic MG.** (2007). Molar incisor hypomineralisation in Bosnia and Herzegovina: prevalence, aetiology and clinical consequences in medium caries activity population. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 8(4):189-194.
48. **Dietrich G, Sperling S, and Hetzer G.** (2003). Molar incisor hypomineralisation in a group of children and adolescents living in Dresden (Germany). *Eur J Paediatr Dent*, 4(3):133-7.

49. **Lygidakis NA, Dimou G, and Marinou D.** (2008). Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent*, 9(4):207-17.
50. **Jälevik BN, Jörgen G and Klingberg GB, Lars** (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.
51. **Alaluusua S, et al.** (1996). Developmental dental defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci*, 104(5-6):493-7.
52. **Alaluusua S, et al.** (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.
53. **Zagdwon AM, Fayle SA, and Pollard MA.** (2003). A prospective clinical trial comparing preformed metal crowns and cast restorations for defective first permanent molars. *Eur J Paediatr Dent*, 4(3):138-42.
54. **Soviero VH, Dorte Trindade, Carolina Da Matta, Thais Poulsen, Sven.** (2009). Prevalence and distribution of demarcated opacities and their sequelae in permanent 1st molars and incisors in 7 to 13-year-old Brazilian children. *Acta Odontologica Scandinavica*, 67(3):170-175.
55. **Kuscu OOC, E and Sandalli N.** (2008). The prevalence and aetiology of molar-incisor hypomineralisation in a group of children in Istanbul. *Eur J Paediatr Dent*, 9(3):139-44.
56. **Kukleva MPP, Svetla G Kondeva, Vesselina K and Nihtyanova TI.** (2008). Molar incisor hypomineralisation in 7-to-14-year old children in Plovdiv, Bulgaria--an epidemiologic study. *Folia medica*, 50(3):71-75.
57. **Kemoli AM.** (2008). Prevalence of molar incisor hypomineralisation in six to eight year-olds in two rural divisions in Kenya. *East Afr Med J*, 85(10):514-9.
58. **Fteita D, Ali A, and Alaluusua S.** (2006). Molar-incisor hypomineralization (MIH) in a group of school-aged children in Benghazi, Libya. *Eur Arch Paediatr Dent*, 7(2):92-5.
59. **Weerheijm KL.** (2003). Molar incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent*, 4:114-120.
60. **Alaluusua S.** (2010). Aetiology of molar-incisor hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.*, 11(2), 53-58.
61. **Kellerhoff NM LA.** (2004). Molar-incisor hypomineralisation. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 114:243-253.
62. **Schroeder HE.** . (1991). Oral structural biology: Embryology, structure and function of normal , hard and soft tissues of the oral cavity and temporomandibular joints. . *Thieme*.
63. **Rodd HD, Boissonade FM, and Day PF.** (2007). Pulpal status of hypomineralized permanent molars. *Pediatr Dent*, 29(6):514-20.
64. **Jälevik BKGA.** (2002). Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralisation of their permanent first molars. *Int J Paediatr Dent*, 12(1): 24-32.

65. **Kotsanos N, Kaklamanos EG, and Arapostathis K.** (2005). Treatment management of first permanent molars in children with Molar-Incisor Hypomineralisation. *Eur J Paediatr Dent*, 6(4):179-84.
66. **Fagrell TG LP, Olsson S, Steiniger F, Norén JG.** (2008). Bacterial invasion of dentinal tubules beneath apparently intact but hypomineralized enamel in molar teeth with molar incisor hypomineralisation. . *Int J Paediatr Dent.*, 18(5):333-40.
67. **Willmott NS, Bryan RA, and Duggal MS.** (2008). Molar-incisor-hypomineralisation: a literature review. *Eur Arch Paediatr Dent*, 9(4):172-9.
68. **Shen P CF, Nowicki A, Vincent J, Reynolds E C.** (2001). Remineralisation of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing Casein Phosphopeptide-Amorphous calcium phosphate. *J Dent Res*, 80: 2066-2070.
69. **Azarpazhooh A and Limeback H.** (2008). Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc*, 139(7):915-24; quiz 994-5.
70. **Mathu-Muju K WJ.** (2006). Diagnosis and treatment of molar incisor hypomineralisation. . *Compend Contin Educ Dent*, 27(11): 604-10.
71. **Fayle SA.** (2003). Molar incisor hypomineralisation: restorative management. *Eur J Paediatr Dent.*, 4:121-126.
72. **Wray A, Welbury R, and Faculty of Dental Surgery RCoS.** (2001). UK National Clinical Guidelines in Paediatric Dentistry: Treatment of intrinsic discoloration in permanent anterior teeth in children and adolescents. *Int J Paediatr Dent*, 11(4):309-15.
73. **Wong FS WGE.** (2002). Effectiveness of microabrasion technique for improvement of dental aesthetics. *Br.Dent.J.* , 193(3):155-158.
74. **Sundfeld RH CT, Briso AL, de Alexandre RS, Sundfeld Neto D.** (2007). Considerations about enamel microabrasion after 18 years. . *Am J Dent.* , 20(2):67-72.
75. **Joiner A.** (2006). The bleaching of teeth: A review of the literature. . *J Dent*, 34:412-419.
76. **Sapir S and Shapira J.** (2007). Clinical solutions for developmental defects of enamel and dentin in children. *Pediatr Dent*, 29(4):330-6.
77. **Wright JT.** (2002). The etch-bleach-seal technique for managing stained enamel defects in young permanent incisors. . *Pediatr Dent* 24:249-252.
78. **Weisrock GT, E Couderc, G Koubi, S Levallois, B Manton, D Tassery, H** (2011). Naturally aesthetic restorations and minimally invasive dentistry. *Journal of Minimum Intervention in Dentistry*, 4(2):23-34.
79. **Meyer-Lueckel H and Paris S.** (2008). Progression of artificial enamel caries lesions after infiltration with experimental light curing resins. *Caries Res*, 42(2):117-24.
80. **Kugel G, Arsenault P, and Papas A.** (2009). Treatment modalities for caries management, including a new resin infiltration system. *Compend Contin Educ Dent*, 30 Spec No 3:1-10; quiz 11-2.

81. **Muñoz MAAG, Luis Alfonso, Gomes GMG.** (2013). Alternative esthetic management of fluorosis and hypoplasia stains: blending effect obtained with resin infiltration techniques. *Journal of esthetic restorative dentistry*, 25(1):32-39.
82. **William V BM, Palamara JE, Messer L.** (2006). Microshear bond strength of resin composite to teeth affected by molar hypomineralisation using 2 adhesive systems. *Pediatr Dent*, 28: 233-241.
83. **Lygidakis NA CA, Siounas G.** (2003). Evaluation of composite restorations in hypomineralised permanent molars: a four-year clinical trial. . *Eur J Paediatr Dent*, 4(3): 143-148. .
84. **Mejare I BE, Grindefjord M.** (2005). Hypomineralized molars and incisors of unknown origin: treatment outcome at age 18 years. . *Int J Paediatr Dent* 15:20-28.
85. **Koch MJ and Garcia-Godoy F.** (2000). The clinical performance of laboratory-fabricated crowns placed on first permanent molars with developmental defects. *J Am Dent Assoc*, 131(9):1285-90.
86. **Jälevik B MM.** (2007;). Evaluation of spontaneous space closure and development of permanent dentition after extraction of hypomineralised permanent first molars. *Int J Paediatr Dent*, 17: 328-335.
87. **Williams JK and Gowans AJ.** (2003). Hypomineralised first permanent molars and the orthodontist. *Eur J Paediatr Dent*, 4(3):129-32.
88. **Catassi C, et al.** (2013). Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*, 5(10):3839-53.
89. **Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Balabuszek K, and Nieradko-Iwanicka B.** (2019). Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas)*, 55(6):222.
90. **Zuidmeer L, et al.** (2008). The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 121(5):1210-1218 e4.
91. **Leonard MM and Vasagar B.** (2014). US perspective on gluten-related diseases. *Clin Exp Gastroenterol*, 7:25-37.
92. **Keet CA, et al.** (2009). The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 102(5):410-5.
93. **Yönal O. Özdil S.** (2014). Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroentoloji*, 18(1):93-100.
94. **Lionetti E and Catassi C.** (2011). New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*, 30(4):219-31.
95. **Türksoy S and Özkaya B.** (2006). Gluten ve Çölyak hastalığı. *Türkiye 9. Gıda Kongresi*, 9:24-26.
96. **Malekzadeh R, Sachdev A, and Fahid Ali A.** (2005). Coeliac disease in developing countries: Middle East, India and North Africa. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 19(3):351-8.

97. **Özkaya B.** (1999). Tahılların neden olduğu alerjiler ve önemi-2. *Food Hi-Tech*:82-88.
98. **Robins G and Howdle PD.** (2004). Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 20(2):95-103.
99. **Biagi F KC, Balduzzi D, Corazza GR.** (2010). Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* 42:557-61.
100. **Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, and Aktas E.** (2005). Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*, 39(8):689-91.
101. **Tatar G, et al.** (2004). Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci*, 49(9):1479-84.
102. **Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, and Sampson HA.** (1998). Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*, 101(3):e8-e8.
103. **Venter C, et al.** (2006). Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 117(5):1118-24.
104. **Rasanen L, Lehto M, Turjanmaa K, Savolainen J, and Reunala T.** (1994). Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy*, 49(10):871-6.
105. **Rancé F, Kanny G, Dutau G, and Moneret-Vautrin D.** (1998). Aspects cliniques de l'allergie alimentaire. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 38(10):900-905.
106. **Bock SA and Atkins FM.** (1990). Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr*, 117(4):561-7.
107. **Tanpowpong P, et al.** (2012). Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child*, 97(1):12-6.
108. **Green PH CC.** (2007). Celiac disease. *N Engl J Med*, 357:1731-43.
109. **Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, and Hill AV.** (2000). In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med*, 6(3):337-42.
110. **Arentz-Hansen H, et al.** (2000). The intestinal T cell response to α -gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *The Journal of experimental medicine*, 191(4):603-612.
111. **Sollid LM LB.** (2005). Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 843-851.
112. **Liu E.** (2006). Genetic testing for celiac disease. *MLO Med Lab Obs* 38: 10-13.
113. **Erkan T.** (2008). Çölyak Hastalığının Patogenezi, Doku tiplerinin Önemi. *In: Selimoğlu MA, ed: Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos Tıp Yay*, 21-7.

114. **Wieser H KP.** (2008). The Biochemical Basis of Celiac Disease,. *Cereal Chem*, , 85(1): 1-13.
115. **Mika N, Gorshkov V, Spengler B, Zorn H, and Ruhl M.** (2015). Characterization of novel insect associated peptidases for hydrolysis of food proteins. *European Food Research and Technology*, 240(2):431-439.
116. **Shan L, et al.** (2005). Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue. *J Proteome Res*, 4(5):1732-41.
117. **Marsh MN.** (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.
118. **Drago S, Di Pierro M, Catassi C, and Fasano A.** (2002). Recent developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of celiac disease. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 12(1):45-51.
119. **Mazzarella G, et al.** (2003). An immunodominant DQ8 restricted gliadin peptide activates small intestinal immune response in in vitro cultured mucosa from HLA-DQ8 positive but not HLA-DQ8 negative coeliac patients. *Gut*, 52(1):57-62.
120. **Tuft Louis MHL.** (1970). Food Allergy, In: Allergy in Children. *W B Saunders Company, London*,, 128; .
121. **Emeksiz ZS, Bostanci I, and Seymen H.** (2016). Wheat Anaphylaxis in an Infant Case. *Journal of Pediatric Research*, 3(3):165-167.
122. **Sapone A, et al.** (2010). Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol*, 152(1):75-80.
123. **Ford RP.** (2009). The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses*, 73(3):438-40.
124. **Dickerson F, et al.** (2010). Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 68(1):100-4.
125. **Harris LA, Park JY, Voltaggio L, and Lam-Himlin D.** (2012). Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc*, 76(3):625-40.
126. **Volta U, Caio G, Tovoli F, and De Giorgio R.** (2013). Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cellular & Molecular Immunology*, 10(5):383-392.
127. **Guandalini S and Polanco I.** (2015). Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr*, 166(4):805-11.
128. **Kagnoff MF.** (2006). AGA institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*, 131(6):1977-1980.
129. **Farrell RJ and Kelly CP.** (2001). Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol*, 96(12):3237-46.

130. **Oberhuber G, Granditsch G, and Vogelsang H.** (1999). The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11(10):1185-94.
131. **Pimlott J.F.L. HTP, Nikiforuk G., Fitzhardinge P.M. .** (1985). Enamel defects in prematurely born, low birth-weight infants. *Pediatr Dent* 7, 218-223.
132. **Lai PY SK, Tudehope DI, Rogers Y.** (1997). Enamel hypoplasia and dental caries in very-low birth weight children: a case-controlled, longitudinal study. *Pediatr Dent*, 19: 42-9.
133. **Schanler RJ AS.** (1995). Postnatal attainment of intrauterine macromineral accretion rates in low birth weight infants fed fortified humanmilk. *J Pediatr* 26: 441-7.
134. **GB Forbes CW.** (1985). Pediatric nutrition handbook. *American Academy of Paediatrics*.
135. **Yıldırım G.** (2007). *Ankara ilindeki 8 ve 11 yaş grubu çocuklarda büyük azı keser hipomineralizasyonu etiyolojisinin, görülme sıklığının, etkilenme şiddetinin ve tedavi gereksinimlerinin incelenmesi. Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, tez çalışması.* Ankara Üniversitesi.
136. **Rugg-Gunn AJ, AL-Mohammadi, S.M., Butler, T.J., .** (1998). Malnutrition and developmental defects of enamel in 2- to 6-year- old Saudi boys. . *Caries Res.*, 32:181-192.
137. **Small B.W. MJJ.** (1978). Enamel opacities: prevalence, classification and etiological considerations. . *J Dent* 6, 32-42.
138. **Furst P, Furst C, and Wilmers K.** (1992). Pcds and Pcdfs in Human-Milk - Statistical Evaluation of a 6-Year Survey. *Chemosphere*, 25(7-10):1029-1038.
139. **McNulty WP.** (1985). Toxicity and fetotoxicity of TCDD, TCDF and PCB isomers in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Environ Health Perspect*, 60:77-88.
140. **Rogan WJ, et al.** (1988). Congenital Poisoning by Polychlorinated-Biphenyls and Their Contaminants in Taiwan. *Science*, 241(4863):334-336.
141. **Weerheijm KL, Groen HJ, Beentjes VEV, and Poorterman JHG.** (2001). Prevalence of cheese molars in eleven-year-old Dutch children. *Journal of Dentistry for Children*, 68(4):259-+.
142. **Jalevik B, Dietz W, and Noren JG.** (2005). Scanning electron micrograph analysis of hypomineralized enamel in permanent first molars. *Int J Paediatr Dent*, 15(4):233-40.
143. **Aine L, et al.** (2000). Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med*, 29(8):403-9.
144. **Koch MJ, Buhrer, R., Pioch, T., Scharer, K. E.** (1999). Enamel hypoplasia of primary teeth in chronic renal failure. . *Pediatr. Nephrol.*, 13:68-72.
145. **Berkovitz BKB, Hollannd, G.R., Moxham, B.J.** (2002) Oral anatomy, embryology and histology,. 3rd edition. London: Mosby Ed.
146. **Pingborg JJ.** (1982). Aetiology of developmental enamel defects not related to fluorosis. *Int. Dent. J.*, 32:123-134

147. **Jontell M and Linde A.** (1986). Nutritional aspects on tooth formation. *World Rev Nutr Diet*, 48:114-36.
148. **Rugg-Gunn AJ, al-Mohammadi SM, and Butler TJ.** (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 Res*, 31(4):259-67.
149. **Aine L.** (1994). Permanent tooth dental enamel defects leading to the diagnosis of coeliac disease. *Br Dent J*, 177(7):253-4.
150. **Aine L, Maki M, Collin P, and Keyrilainen O.** (1990). Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med*, 19(6):241-5.
151. **Smith DM and Miller J.** (1979). Gastro-enteritis, coeliac disease and enamel hypoplasia. *Br Dent J*, 147(4):91-5.
152. **Martelossi S, Zanatta, E., Del Santo, E., Clarich, P., Radovich, P. Ventura, A.** (1996). Dental enamel defects and screening for celiac disease. *Acta Paediatr. Suppl.*, 412:47-48.
153. **Andersson-Wenckert I, Blomquist HK, and Fredrikzon B.** (1984). Oral health in coeliac disease and cow's milk protein intolerance. *Swed Dent J*, 8(1):9-14.
154. **Souto-Souza D dCSM, Rezende VS, de Lacerda Dantas PC, and Galvão EL FS.** (2018). Association between developmental defects of enamel and celiac disease: a meta-analysis. *Arch Oral Biol.*, 87:180-90.
155. **Cruz IT, Fraiz FC, Celli A, Amenabar JM, and Assuncao LR.** (2018). Dental and oral manifestations of celiac disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 23(6):e639-e645.
156. **Bucci P, et al.** (2006). Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr*, 95(2):203-7.
157. **Nikiforuk G and Fraser D.** (1981). The etiology of enamel hypoplasia: a unifying concept. *J Pediatr*, 98(6):888-93.
158. **Huarte M.** (2016). RNA. A lncRNA links genomic variation with celiac disease. *Science*, 352(6281):43-4.
159. **Weerheijm KLD, M Mejåre.** (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.
160. **Leffler DA, Green PH, and Fasano A.** (2015). Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(10):561-71.
161. **Maki M, Aine L, Lipsanen V, and Koskimies S.** (1991). Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet*, 337(8744):763-4.
162. **Campisi G, et al.** (2007). Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 26(11-12):1529-36.

163. **Kukljk HH, Cruz ITSA, Cellh A, Fraiz FC, and Assuncao LRdS.** (2020). Molar Incisor Hypomineralization and Celiac Disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, (AHEAD).
164. **Weerheijm KL.** (2004). Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update*, 31(1):9-12.
165. **Ulusoy AT, Sen Tunc E, Bayrak S, and Onder H.** (2016). A Comparative Study of Oral Health Parameters in Molar Incisor Hypomineralization and High-Caries-Risk Children Aged 8-11 Years. *Med Princ Pract*, 25(1):85-9.
166. **Petrou MAG, Maria, Bissar ARB.** (2014). Prevalence of Molar–Incisor–Hypomineralisation among school children in four German cities. *International journal of paediatric dentistry*, 24(6):434-440.
167. **Heitmueller DT, Elisabeth Hoffmann.** (2013). Is there a positive relationship between molar incisor hypomineralisations and the presence of dental caries? *International journal of paediatric dentistry*, 23(2):116-124.
168. **Brogårdh-Roth SM, Lars Klingberg, Gunilla** (2011). Molar-incisor hypomineralization and oral hygiene in 10-to-12-yr-old Swedish children born preterm. *European journal of oral sciences*, 119(1):33-39.
169. **William V, Messer LB, and Burrow MF.** (2006). Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr Dent*, 28(3):224-32.
170. **Da Silva PC, et al.** (2008). Oral manifestations of celiac disease. A case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13(9):E559-62.
171. **Procaccini M, et al.** (2007). Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *J Head face medicine*, 3(1):25.
172. **Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, and Kalmar JR.** (2002). Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 94(4):474-8.
173. **Aydemir S, Tekin SN, Aktunç E, Numanoglu G, and Üstündağ Y.** (2004). Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol*.
174. **Lähteenoja H, et al.** (1998). Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. 106(5):899.
175. **Macho V, Manso MC, Silva D, and Andrade D.** (2019). Does the introduction of gluten-free diet influence the prevalence of oral soft tissue lesions in celiac disease? *Journal of International Oral Health*, 11(6):347.
176. **Fortune F and Buchanan JA.** (1993). Oral lichen planus and coeliac disease. *Lancet*, 341(8853):1154-5.
177. **Scully C, Porter SR, and Eveson JW.** (1993). Oral lichen planus and coeliac disease. *Lancet*, 341(8861):1660.
178. **Jokinen J, Peters U, Maki M, Miettinen A, and Collin P.** (1998). Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol*, 26(1):23-6.

179. **Altuntaş BG, Hasan Yarali, Neşe and Ertan U.** (1999). Etiology of chronic diarrhea. *The Indian Journal of Pediatrics*, 66(5):657-661.
180. **Al-Bayatti SM.** (2002). Etiology of chronic diarrhea. *Saudi Med J*, 23(6):675-9.
181. **Halfdanarson TR, Litzow MR, and Murray JA.** (2007). Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*, 109(2):412-21.
182. **Volta U, et al.** (2012). Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*, 46(8):680-5.
183. **Kahaly GJ and Hansen MPJA.** (2016). Type 1 diabetes associated autoimmunity. 15(7):644-648.
184. **George J. Kahalya LF, Detlef Schuppanb.** (2018). Celiac Type disease and endocrine autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 17 ,1169–1175
185. **Bürgin-Wolff A, et al.** (1991). Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Archives of disease in childhood*, 66(8):941-947.
186. **Sulkanen S, et al.** (1998). Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*, 115(6):1322-8.
187. **Lygidakis NA DG, Stamataki E.** (2009). Retention of fissure sealants using two different methods of application in children with hypomineralised molars (MIH): A 4 year clinical study. *Eur Arch Paediatr Dent.*, 10(4):223-6.
188. **Dahele AV, Aldhous MC, Humphreys K, and Ghosh S.** (2001). Serum IgA tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease and other gastrointestinal diseases. *QJM*, 94(4):195-205.
189. **Sblattero D, et al.** (2000). Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 95(5):1253-7.
190. **Leeds JS, Hopper AD, and Sanders DS.** (2008). Coeliac disease. *Br Med Bull*, 88(1):157-70.
191. **Salmi TT, et al.** (2006). Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*, 55(12):1746-53.
192. **Crowe SE.** (2011). In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med*, 154(9):ITC5-1-ITC5-15; quiz ITC5-16.
193. **Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, and Stenhammar L.** (2003). Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*, 38(1):61-5.
194. **Risch N.** (1987). Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet*, 40(1):1-14.
195. **A. BAVJLZ.** (1997). Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens*.
196. **Catassi C, Doloretta Macis M, Rättsch IM, De Virgiliis S, and Cucca F.** (2001). The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only

- a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*, 58(6):402-6.
197. **Fasano A, et al.** (2003). Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*, 163(3):286-92.
 198. **Hadithi M, et al.** (2007). Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med*, 147(5):294-302.
 199. **Liu J, et al.** (2002). Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am J Hum Genet*, 70(1):51-9.
 200. **Neuhausen SL, et al.** (2002). HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol*, 63(6):502-7.
 201. **Sumník Z, et al.** (2000). HLA-DQA1*05-DQB1*0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech diabetic children. *Acta Paediatr*, 89(12):1426-30.
 202. **Tüysüz B, et al.** (2001). HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens*, 57(6):540-2.
 203. **Pérez-Bravo F, et al.** (1999). Genetic differences in HLA-DQA1* and DQB1* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol*, 60(3):262-7.
 204. **Sarna VK, et al.** (2018). HLA-DQ–gluten tetramer blood test accurately identifies patients with and without celiac disease in absence of gluten consumption. *Gastroenterology*, 154(4):886-896. e6.
 205. **M. A, Y. G, and O. A.** (2013). The Role of Salivary Biomarkers in Early Diagnostics. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 47(2), 73-80.
 206. **George J. Kahalya LF, Detlef Schuppanb.** (2018). Celiac Type disease and endocrine autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 17 ,1169–1175.

8. EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.

Ek 2: Hasta Takip Formu.

Ek 3: Çalışma grubunda her dişe ait MIH Şiddetini Gösteren Tablo



Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Çalışmanın adı:

'Molar Kesici Hipomineralizasyonu teşhis edilen çocuklarda, gluten ile ilişkili rahatsızlıkların varlığının serolojik ve genetik testler ile incelenmesi'

Bu çalışmanın amacı;

Ağız-diş muayenesi sırasında sizin/çocuğunuzun azı ve kesici dişlerinde tespit edilen gelişimsel lekelerin; buğday, çavdar ve arpa gibi besinlerde bulunan gluten adı verilen bir proteine bağlı gelişen rahatsızlıklarla ilişkisini araştırmaktayız.

2. Çalışmadan beklenen yararlar:

Bu çalışmadan elde edilen veriler ile dişlerde görülen bu lekelerin glutene bağımlı rahatsızlıklar ile ilişkisi hakkında bilgi sahibi olunabilecektir. Glutene bağlı gelişen bir rahatsızlığın varlığının teşhis edilmesi, glutene bağlı ortaya çıkabilecek diğer sistemik durumların teşhisi için de önemlidir.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr Meltem Bakkal, Dt Ayşegül Verim Çiçekci tarafından çocuğunuzun/sizin ağız-diş muayenesi yapılacaktır ve muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz. Herhangi bir durumda iletişime geçebileceğiniz iletişim bilgileri aşağıda verilmiştir.

Dr Meltem Bakkal, Dt Ayşegül Verim Çiçekci, Dr Ayşegül Doğan Demir

Telefon : 0 212 453 17 00 (7001)

Adres: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Vatan Cad. 34093 Fatih İstanbul

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu- devam

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr Meltem Bakkal, Dt Ayşegül Verim Çiçekci tarafından Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı Adı, soyadı: Adres: Tel. İmza	Görüşme tanığı Adı, soyadı: Adres: Tel. İmza:	9. Katılımcı ile görüşen hekim Adı soyadı, unvanı: Adres: Tel. İmza
--	--	--

EK 2: Hasta Takip Formu

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

Çalışmanın adı: ‘Molar Kesici Hipomineralizasyonu teşhis edilen çocuklarda, gluten ile ilişkili rahatsızlıkların varlığının serolojik ve genetik testler ile incelenmesi’

Hastanın adı:

Doğum tarihi:

Muayene tarihi:

Cinsiyet:

Intraoral muayene bulguları			
dmf-teeth	d:	m:	f:
DMF-Teeth	D:	M:	F:
Gecikmiş diş sürmesi	Diş no:	Eksik diş varlığı	Diş no:

MIH lezyonları; EAPD teşhis kriterlerine göre

MIH teşhisi	16	26	36	46	11	12	21	22	31	32	41	42
Yüzey: Bukkal-Labial (B) Palatinal-Lingual (L) Okluzal (O)												
Çekilmiş (E/H)												
Tedavi -restore edilmiş (E/H)												
Post-eruptif yıkım (E/H)												
Renkli opasiteler 1- beyaz 2- beyaz-sarı 3- sarı-kahverengi												
Form; 1- mild; renk değişimi 2- moderate; minimal kayıp, restorasyon gerekmez 3- severe; restorasyon gerekir												

EK 2: Hasta Takip Formu- devam

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

Çalışmanın adı: ‘Molar Kesici Hipomineralizasyonu teşhis edilen çocuklarda, gluten ile ilişkili rahatsızlıkların varlığının serolojik ve genetik testler ile incelenmesi’

Oral semptomlar:	Evet- Hayır (evet ise sıklığı)
Recurrent Aftöz Stomatit	
Anguler Cheilitis	
Fissürlü dil	
Atrofik glossit (parlak-düz görünüm)	
Oral liken planus	
Oral ülser	
Ağrı-acı-yanma şikayeti	

Glutene bağlı rahatsızlıkların varlığında görülen varlığı:

Genel semptomlar	Evet-Hayır	Sıklığı	
İshal			
Karın ağrıları			
Kusma			
Anoreksia			
Kabızlık			
Karında şişlik			
Gaz toplanması			
Düzensiz bağırsak alışkanlığı			
Yorgunluk			
Depresyon/Anksiyete			
Eklem/Kas ağrısı			
Deri döküntüleri/ Dermatit			
Anemi			
Rinit/Astım/Alerji			
Batık kıllar			
Bozuk uyku düzeni			

EK 2: Hasta Takip Formu- devam

**BezmialemVakıf Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
TakipFormu**

Çalışmanın adı: ‘Molar Kesici Hipomineralizasyonu teşhis edilen çocuklarda, gluten ile ilişkili rahatsızlıkların varlığının serolojik ve genetik testler ile incelenmesi’

Serolojik test sonuçları:

Genetik test sonuçları:



Ek 3: Çalışma grubunda her diş için MIH Şiddetini Gösteren Tablo

	16	26	36	46	11	12	21	22	31	32	41	42
1. Hasta				3							1	
2. Hasta	3	3	1	1	1		1					
3. Hasta	3	3	3	3	1		1					
4. Hasta	3	2	3	3	1		1			1		1
5. Hasta	3	3	3	3					2			
6. Hasta	3	3	3	3			1		1	1		
7. Hasta	3	3	3	2			3					
8. Hasta	3	3	3	3	1		1		1		1	
9. Hasta	3	2	3	3	1	1	1					
10. Hasta	3	3	3	3	1				1	1		
11. Hasta	3	3	3	3	1	1	1		1			
12. Hasta	3	3	3	3	1		1					
13. Hasta	3	3	3				1		1	1	1	
14. Hasta	3	3	3	3	1				1		1	
15. Hasta	2								1		1	
16. Hasta	3	3	1	3			1				1	
17. Hasta	1	1	1	1					1			
18. Hasta	3	2	3	3	1		1		1	1	1	1
19. Hasta	3	3	2	2			1					
20. Hasta		3	3	3	1		1					
21. Hasta	3	2	3	2								

22. Hasta	3	3	3	3								
23. Hasta	3	3	3	3			1		1			
24. Hasta	1	3	3	1	1		1			1		
25. Hasta	3	3	3	3			1					
26. Hasta	2	3	3	3	1	1	1	1				
27. Hasta	2	2	2	2							1	
28. Hasta	2	3	3	2			1			1	1	1
29. Hasta	3	3	2	2	3					1		
30. Hasta	3	2	3	3			1			1		
31. Hasta	3	3	3	3	1		1	1	1	1	1	1
32. Hasta	3	3	3	3	1		1		1	1	1	1
33. Hasta	3	3	3	3					1		1	
34. Hasta	3	3	3	3	1		1					
35. Hasta	3	2	3	2	1		1	1		1		1
36. Hasta		1		3	1		1				1	1
37. Hasta	2	3	3	3	1		1			1		
38. Hasta												
39. Hasta			3	3	1		1					
40. Hasta	3	3	3	3								

9.ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Ayşegül Verim Çiçekci
Yabancı Dil : İngilizce
Lisans : 2012, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Bilimsel Faaliyetler

The 20th World Congress on Dental Traumatology
Etkinlik Tarihi: 15-18.08.2018
Etkinlik Yeri: San Diego, CA, USA

Poster Sunumları

Verim Cicekci A, Bakkal M. (2018). Delayed Replantation of a Lower Canine ;1 Year Follow Up. The 20th World Congress on Dental Traumatology