



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
REHBER EĞİTİM GÖREVLİSİ: Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI

TEKRARLAYAN AFTÖZ STOMATİTLİ
ÇOCUKLARDA SERUM FERRİTİN, VİTAMİN B12,
FOLİK ASİT DÜZEYLERİ VE ÇÖLYAK HASTALIĞI
SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Songül YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU

ANKARA
2012



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
REHBER EĞİTİM GÖREVLİSİ: Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI

TEKRARLAYAN AFTÖZ STOMATİTLİ
ÇOCUKLARDA SERUM FERRİTİN, VİTAMİN B12,
FOLİK ASİT DÜZEYLERİ VE ÇÖLYAK HASTALIĞI
SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Songül YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU

ANKARA
2012

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: **Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye:

Doç. Dr. Ayşe METİN

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye:

Doç. Dr. Suna EMİR

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak beni yetiştiren, tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan çok değerli hocam **Doç. Dr.Tülin Revide ŞAYLI**'ya

Engin klinik bilgisinden her zaman yararlandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, her konuda göstermiş olduğu katkı ve hoşgörülü yaklaşımından dolayı çok değerli hocam **Doç. Dr. Nilgün Çakar**'a,

Eğitimim boyunca gösterdiği yardımı tez aşamasında da esirgemeyen, dinginliği ve bilgisi ile yol gösteren, çalışmanın her zaman bir keyif olduğu sevgili hocam **Uzm. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU**'na

Eğitimimde emeği geçen diğer **tüm hocalarıma, bütün uzman doktorlarımıza,**

Geçirdiğimiz en zor günleri birer mutlu anıya çeviren, burada olmamın en güzel yanlarından biri olan, **tüm asistan arkadaşlarıma,**

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde hiçbir şeyi esirgemedi her zaman yanımda **olan anneme ve rahmetli babacığma,**

Annem kadar sevdiğim, benden hiçbir yardımını ve şefkatini eksik etmeyen oğluma gözü gibi bakan kayınvalidem ve kayınpederim **Ayşe ve İsmail YILMAZ**'a

Beni her konuda destekleyen, canımdan öte sevgili eşim Atanur'a

Her anne deyişinde içimin titrediği, kimi zaman gülümseten, kimi zaman ağlatan, biricik oğlum **Kerem**'e...

Teşekkür ederim.
Dr. Songül YILMAZ

ÖZET

YILMAZ Songül. Tekrarlayan aftöz stomatitli çocuklarda serum ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri ve Çölyak hastalığı sıklığı. S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Uzmanlık tezi, Ankara, 2012.

Çocuklar sıklıkla ağızda aftöz lezyonlar nedeni ile hastaneye başvurmaktadır. Tekrarlayan aftöz stomatit oral mukozanın en sık görülen hastalığıdır. Sebebi net olarak bilinmemektedir. Beslenme problemine sebep olduğu için önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada, hastanemiz pediatri polikliniklerine başvuran, tekrarlayan aftöz stomatitli (TAS) çocuklarda vitamin B12, folat düzeyleri ve Çölyak hastalığı (ÇH) sıklığını belirlemek hedeflenmiştir. Haziran 2010 ile Ekim 2011 tarihleri arasında tekrarlayan aftöz stomatit yakınması ile başvuran 108 olgu geriye dönük incelendi. Ayrıca aynı tarihler arasında hastanemize başvurmış 57 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Tekrarlayan aftöz stomatiti olan çocukların %56,5'i kız, % 43,5'i erkek ve yaş ortalaması 6.85 ± 4.7 (0,75–17 yaş) yıl idi. Sağlıklı çocukların ise %37'sini kızlar, %63'ünü erkekler oluşturuyordu ve grubun yaş ortalaması 4.42 ± 0.4 (0,5-15 yaş) yıl idi. Aftlı grupta tüm hematolojik anormalliklerin sıklığı %32,4 bulunurken kontrol grubunda %10,5 idi. Çölyak hastalığı sıklığı TAS'lı çocuklarda %2,7 iken, kontrol grubunda ÇH'a rastlanmadı. Demir eksikliği anemisinin TAS grubunda daha sık olduğu ($p=0,037$), fakat vitamin B12 ve folat eksikliği açısından iki grup açısından fark olmadığı görüldü. Hematolojik anormallik ise TAS'lı hastalarda daha fazla idi ($p=0,02$). Çalışmamızda aftlı grupta ÇH sıklığı toplumun 6 katı saptanmakla birlikte iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Bu veriler TAS'lı çocukları değerlendirirken hematolojik faktörlerin önemini vurgulamakla birlikte, aftöz stomatitin ÇH'nin ilk bulgusu olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Tekrarlayan aftöz stomatit, çocukluk çağı, Çölyak hastalığı, anemi, demir eksikliği

SUMMARY

YILMAZ Songül. Serum vitamin B12, folat and ferritin levels and frequency of celiac disease in children with Recurrent aphthous stomatitis. Ankara Children's Hematology Oncology Research and Training Hospital, The master thesis, Ankara, 2012.

Children frequently present to a hospital with the complaint of oral aphthous lesions. Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is the most common disease of the oral mucosa. The etiology of aphthous stomatitis is not well known. It is an important health problem in the childhood period because it causes nutritional problems. In this study, it is aimed to investigate the vitamin B12, folat and ferritin levels and frequency of celiac disease in children with RAS. One hundred and eight children with oral aphthae were evaluated retrospectively. Fifty seven healthy children were accepted as the control group. Mean age of RAS patients was 6.85 ± 4.7 (range 0,75 to 17 years); 56.5% of the patients were female, 43.5% were male. Healthy control group were consisting of 37% female, 63% male and the mean age was 4.42 ± 0.4 (range 0.5 to 15 years). Frequency of hematologic disorders was found to be 32,4% in the RAS patients while 10,5% in the healthy controls. Prevalence of celiac disease in our RAS group was 2,7%, but there was no celiac disease in the control group. Iron deficiency anemia was more frequent in RAS group however there was no statistically significant difference between the two groups in terms of vitamin B12 and folat deficiencies. Our study showed that the frequency of any hematologic disorder in children with recurrent oral aphthae was more than that of the healthy controls. In this study the frequency of celiac disease in children with RAS was 6 times more than the normal population however, the difference between the two study groups did not reach to statistical significance. These data show the importance of hematologic factors in evaluating children with RAS and also show that RAS can be the presenting sign of the celiac disease.

Key words: Recurrent aphthous stomatitis, childhood, celiac disease, anemia, iron deficiency.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tekrarlayan aftöz stomatit	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Klinik Özellikleri	3
2.1.4. Tekrarlayan Aftöz Stomatit Etyolojisi	6
2.1.5 Tekrarlayan Aftöz Ülserlerin Görüldüğü Önemli Sistemik Hastalıklar	9
2.1.6. Tanı	11
2.1.7. Tedavi	12
2.1.8. Prognoz	14
2.2. Çölyak Hastalığı	14
2.2.1. Tarihsel Gelişim	14
2.2.2. Epidemiyoloji	14
2.2.3. Etyopatogenezi	15
2.2.4. Çölyak Hastalığının Histopatolojisi	17
2.2.5. Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları	18
2.2.6. Laboratuvar İncelemeleri	20
2.2.7. Tanı	23
2.2.8. Çölyak Hastalığı Tedavisi	23
3.GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Hastalar	25

3.2. Araştırma	25
3.3 İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	28
4.2. Hastaların Muayene Bulguları	29
4.3. Aile Öyküleri	29
4.4. Laboratuvar Bulguları	30
5. TARTIşMA	36
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	46



KISALTMALAR DİZİNİ

AGA	: Antigliadin Antikor
CI	: Güven Aralığı (Confidence İnterval)
CMV	: Sitomegalovirüs
ÇH	: Çölyak Hastalığı
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DM	: Diabetes Mellitus
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EMA	: Antiendomisyal Antikor
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HAÜ	: Herpetiform Aftöz Ülser
HLA	: Human Lökosit Antijen
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HHV	: Human Herpes Virüs
İg	: İmmun Globulin
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
MiAÜ	: Minör Aftöz Ülser
MjAÜ	: Major Aftöz Ülser
PFAPA	: Periyodik Ateş, Oral Aft, Farenjit, Adenit
tTG	: Doku Transglutaminaz
TAS	: Tekrarlayan Aftöz Stomatit
Vit	: Vitamin
VZV	: Varisella-Zoster Virüs

		Sayfa
Şekil 2.1.	Minör aftöz ülserin görünümü	4
Şekil 2.2.	Major aftöz ülserin görünümü	5
Şekil 2.3.	Herpetiform aftöz ülserin görünümü	6
Şekil 4.1	Hastaların yaş dağılımı	28
Şekil 4.2.	Hastaların hematolojik bulguları	32

ŞEKİLLER DİZİNİ



TABLÖLAR DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 2.1.	Aftöz ülser alt gruplarının klinik özellikleri	6
Tablo 2.2.	Ülkemizde yapılan Çölyak hastalığı sıklığı çalışmaları	15
Tablo 2.3.	Atipik Çölyak hastalığının klinik bulguları	19
Tablo 2.4.	Çölyak hastalığı ile birlikte görülen hastalıklar	20
Tablo 2.5.	Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllüğü	23
Tablo 3.1.	Çocuklarda Hb ve MCV alt sınır değerleri	26
Tablo 4.1.	Çalışmada yer alan olguların cinsiyet dağılımı	28
Tablo 4.2.	Hastalarda malnutrisyon sıklığı	29
Tablo 4.3.	Gruplardaki hastaların boy kısalığı sıklığı	29
Tablo 4.4.	Ailesinde TAS olan ve olmayan hastaların yaş ortalaması	30
Tablo 4.5.	Ailesinde TAS olan ve olmayan hastaların aft sıklığı	30
Tablo 4.6.	Hastaların hematolojik bulguları	32
Tablo 4.7.	Hastalarda malnutrisyonun hematolojik bulgulara etkisi	33
Tablo 4.8.	Hastaların serolojik test sonuçları	34
Tablo 4.9.	Hastalardaki Çölyak hastalığı sıklığı	34
Tablo 4.10.	Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların özellikleri	35
Tablo 5.1.	Aftöz stomatitli hastalarda hematolojik anormallik (demir eksikliği, folat ve vitamin B12 eksikliği) sıklığını bildiren çalışmalar	38

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tekrarlayan aftöz stomatit (TAS), ağız mukozasında tek veya çok sayıda, tekrarlayan ağrılı ülserlerle karakterize sık görülen enflamatuvar bir hastalıktır. Sıklığı farklı toplumlarda %2 ile %66 arasında değişmekle birlikte dünyada ağız mukozasının en sık görülen hastalığı olarak kabul edilmektedir (1). Hastalık her yaşda görülebilirse de ilk ülseratif atak olguların %80'ninde 30 yaş altında ve özellikle çocukluk çağında görülmektedir.

Tekrarlayan aftöz stomatit'in fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok faktörün etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir. Genetik ve hormonal faktörler, ağız mukozasına travma, sigara, duygusal sıkıntılar, hematolojik bozukluklar ve sistemik hastalıklar suçlanmıştır. Behçet hastalığı, Sweet sendromu, agranulositoz, periyodik ateş sendromu, sistemik lupus eritematozus, Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit, Adenit (PFAPA) Sendromu, siklik nötropeni ve Crohn hastalığı gibi hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir (1).

Tekrarlayan aftöz stomatit'in patogeneğinde hematolojik faktörler üzerinde yoğun olarak durulmuştur. Bazı yayınlarda demir, vitamin B12 ve folat eksikliğinden oluşan hematolojik bozuklukların aftlı hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Çelişkili yayınlar nedeni ile bu konuda fikir birliği mevcut değildir (2-6).

Ülkemizde Çölyak Hastalığı (ÇH) sıklığı %1,7 olarak bildirilmiş olup, tekrarlayan aftöz stomatitli hastalarda bu hastalığın da araştırılması gerekliliği belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda, ÇH sıklığının tekrarlayan aftöz stomatit tanısı alan hastalarda normal toplumdan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan aftöz stomatit, ÇH'nin başka bir bulgusu olmadan karşımıza **çıkabilmektedir.**

Bu çalışmada tekrarlayan aftöz stomatit tanısı alan çocuklarda vitamin B12, ferritin, folik asit düzeylerinin incelenmesi ve Çölyak hastalığı ile birlikteliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tekrarlayan Aftöz Stomatit

2.1.1 Tanım

“*Aphthous*” terimi ilk olarak Hipokrat tarafından M.Ö 470-360 yıllarında, ağızda meydana gelen hastalıkları tanımlamak için kullanılmıştır. Nükslerle seyreden kronik hastalığın ilk geçerli klinik tanımlaması 1887 yılında *Von Mikulicz* ve *Kummel* tarafından yapılmıştır. “Aftöz stomatit” terimi, “aftöz ülser” terimi ile aynı anlamda kullanılmakla birlikte, son yıllarda daha çok aftöz stomatit terimi tercih edilmektedir (7).

Tekrarlayan aftöz stomatit, oral kavitede ortaya çıkan, tekrarlayan, belirgin sınırlı, bir veya birden fazla sayıda olabilen küçük ağrılı ülserler ile karakterize sık görülen bir hastalıktır. Lezyonlar genelde keratinize olmayan mukozayı içeren, kırmızı-pembe bir halka ile çevrili, üzeri gri-beyaz ince kabuk benzeri yapı ile kaplı oval veya yuvarlak ülserler şeklindedir. Genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlamakta olup 10-19 yaşlar arasında görülme sıklığı artmaktadır. Çocuklarda besin alımı sırasında oluşan ağrı nedeni ile beslenmeyi bozduğu için önemli bir sağlık problemi (1,8).

2.1.2 Epidemiyoloji

Tekrarlayan aftöz stomatit (TAS), ağız mukozasının en sık görülen hastalıklarından biridir. Sıklığı % 5-25 arasında değişmekte olup bazı gruplarda bu oranın %50’nin üzerine çıktığı bildirilmiştir (1). Çiçek ve arkadaşlarının (9) çalışmasında ülkemizdeki TAS yaygınlığı % 25,5 olarak saptanmıştır.

Kadınlarda, aftöz stomatitin erkeklerden daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Wilhelmsen ve arkadaşlarının (10) çalışmasında TAS’ın kadınlarda (% 54,8) erkeklerden (% 45,1) daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Çiçek ve ark.(9), TAS sıklığının kadınlarda erkeklerin 1,5 katı olduğunu bildirmişlerdir.

Tekrarlayan aftöz ülserler, sosyoekonomik seviyesi yüksek olan gruplar arasında daha fazla görülmektedir. Hayatın ikinci on yılında daha sık görülmekle birlikte sıklığı ve şiddeti ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır (1).

2.1.3. Klinik Özellikleri

Tekrarlayan aftöz stomatit, ağız mukozasında tekrarlayan ağrılı ülserlerle karakterize bir hastalıktır. Aftöz ülserler yanak, dudak, dil ve yumuşak damakta görülebilir. Ülserler tek veya çok sayıda olabilir. Hastalığın üç klinik evresi vardır. Her evrede kişiden kişiye değişen, sistemik ve bölgesel belirtiler ortaya çıkabilir. Ortak belirtiler aft bölgesinde ağrı, lenfadenopati ve huzursuzluk hissidir.

Prodromal evre, aftöz lezyon oluşmadan 24-48 saat önce, karıncalanma ve yanma hissi ile karakterizedir. Bu dönemde lenfositik hücreler epitel dokusuna infiltre olmaya başlar, mukozada bölgesel bir kızarıklık gözlenir. Prodromal evreyi 18-72 saat sürebilen ülseratif evre izler. Kızarıklık lezyon etrafından kabarıklar, ülserleşir ve fibröz bir membran ülser bölgesini örter. Ülser yatağı nötrofiller, lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltredir. Başlangıçta küçük, sık olan ülserler bu dönemde en büyük çapa ulaşırlar. Bundan sonra ise 35 güne kadar uzayabilen iyileşme dönemi başlar. Ağrıda belirgin azalma ile birlikte epitel dokusunda yenilenme ve aftta kapanma gözlenir. Yoğun lenfosit infiltrasyonu bu dönemde rol oynar (1).

Stanley (11), hastalığı minör, majör ve herpetiform olarak üç sınıfa ayırmıştır:

- a- Minör Aftöz Ülserler (MiAÜ)
- b- Major Aftöz Ülserler (MjAÜ)
- c- Herpetiform Ülserler (HAÜ).

TAS hastalarında genellikle hastalığın sadece bir tipi bulunsa da, bazen iki tip bir arada bulunabilir veya klinik görünümde zamanla değişme olabilir (1).

a- Minör Aftöz Ülserler

Minör aftöz ülserler, hastalığın en sık görülen klinik formu olup tüm aftların yaklaşık %75-80'ini oluşturur. Lezyonlar yanma, batma hissinin ardından pembe-kırmızı bir *makül* gelişimi ile başlar. Sonra bu *makül*, sarımsı-beyaz kaldırılabilen

fibrinopürülan membran ile kaplı ve kırmızı bir sınırla çevrili ülserasyona dönüşür. Çapları genellikle 10 mm'den küçüktür (Şekil 2.1). Ağız mukozasında en sık, dudak ve yanak mukozası, dil kenarları, yumuşak damak ve ağız tabanı gibi keratinize olmayan mukozada görülürken; dişeti, damak ve dilin üst yüzeyi gibi keratinize mukozalarda oldukça nadir görülür. Aftöz ülserlerin sayıları 10'dan azdır ve 10-14 gün içerisinde iz bırakmadan iyileşirler ve farklı sıklıklarda yeniden ortaya çıkarlar (1,8,12).



Şekil 2.1. Minör aftöz ülserin görünümü (12)

b- Major Aftöz Ülserler

Major aftöz ülserler, hastalığın nadir görülen şiddetli bir formudur. Tüm aftların yaklaşık %10'unu oluşturur ve genelde ergenlikten sonra başlar (13). Görünüş olarak minör afta benzer ancak çapı 1 cm'den büyüktür, minör afttan daha derin ve sınırları daha düzensizdir (Resim 2.2). Bir veya daha fazla sayıda olabilir. Şiddetli ağrı, ateş, yutkunma güçlüğü ve halsizlik görülür. Lezyonlar ilerleyerek yutma güçlüğüne sebep olabilir. En sık dudaklarda, yumuşak damakta ve farinkste yerleşim gösterir. İyileşmeleri altı hafta veya daha uzun süre alan major aftlar genellikle iz bırakarak iyileşirler (14).



Şekil 2.2. Major aftöz ülserin görünümü (12)

c-Herpetiform aftöz ülserler

Herpetiform aftöz ülserler (HAÜ) daha nadirdirler ve tüm TAS'ların % 5 - 10'unu oluşturmaktadırlar. Ağız içi herpes simpleks lezyonlarına benzer şekilde sayıları 5-100 arasında değişebilen, 1-3 mm büyüklüğünde, grup yapan, yuvarlak, küçük, ağrılı ülserler şeklinde görülürler. Bu ülserler kadınlarda daha sıktır ve diğer TAS tiplerinden daha geç başlangıç yaşına sahiptirler (15). Keratinize olmayan ağız mukozasının her yerinde ortaya çıkabilirler ancak, en çok dilin yan bölgeleri ve ağız tabanında oluşurlar. Gri renkteki herpetiform aftların etrafında eritemli halka yoktur (Resim 2.3). Genellikle 10-14 günde iyileşirlerse de bu süre bir aya kadar uzayabilmektedir. Bazen birleşerek daha büyük bir ülseratif lezyon yapabilirler ve bu durumda iz bırakarak iyileşirler. Küçük boyutlu olmalarına rağmen çok ağrılıdırlar. Yemeyi ve konuşmayı zorlaştırabilirler (16).



Resim 2.3. Herpetiform aftöz ülserin görünümü (12)

Tablo 2.1 Aftöz ülser alt gruplarının klinik özellikleri (15)

Özellik	Klinik tipi		
	Minör aft	Major aft	Herpetiform aft
Boyut (17)	5-10	>10	<5
Süre (gün)	10-14	>2 hafta	10-14
Skar	Bırakmaz	Bırakır	Bırakmaz
Sıklığı (%)	75-85	10-15	5-10

Hastalık klinik seyrine göre basit veya kompleks olarak da incelenebilir. Ülserlerin sistemik bir hastalık ile ilişkisi yoksa ve yılda sadece 2-4 kez meydana geliyorsa basit aft, tekrarlayıcı ülserler mevcutsa, eski ülserler iyileşmeden yenileri oluşuyorsa veya bir sistemik hastalık ile ilişkili ise kompleks aft olarak tanımlanabilmektedir (18,19)

2.1.4. Tekrarlayan Aftöz Stomatit Etyolojisi

Tekrarlayan aftöz stomatit etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Ancak genetik faktörler, travma, hormonal değişiklikler, besin allerjisi, gluten enteropatisi,

hematolojik faktörler, duygusal stres, tütün kullanımı ve enfeksiyöz faktörler üzerinde durulmaktadır (16,20).

Travma

Isırma, sert yüzeyli yiyecekler, diş fırçalama gibi ufak travmatik olaylar, TAS hikâyesi olan hassas kişilerde aftöz ülserleri alevlendirebilir. Bununla birlikte pek çok TAS hastasında travmanın olduğu bölgelerde ülserasyonların arttığını gösteren inandırıcı deliller bulunamamıştır (17).

Genetik Faktörler

Tekrarlayan aftöz stomatitin etyolojisinde genetiğin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Hem anne hem babasında TAS olan bireylerde, hastalığın görülme olasılığı %90 iken, ebeveynlerinde TAS görülmeyen bireylerde bu oran sadece %20'dir (21). Ayrıca ailesinde TAS görülen kişilerde aftın daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ve daha çok sayıda görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (22) .

Tekrarlayan aftöz stomatit ile *human lökosit antijen (HLA)* alt grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok genetik çalışma yapılmıştır. Farklı toplumlarda farklı genetik duyarlılıklar bulunmuştur. Yahudi hastalarda HLA2, B12, B51 ve Cw7, Türk hastalarda DR2 ve DR4, Yunan hastalarda DR5 ve A28, Sicilyalı hastalarda DR7 ve MT3, Çinli hastalarda ise DRw9 antijen sıklığının arttığı bildirilmiştir (21-23).

Duygusal Sıkıntılar

Duygusal sıkıntıların TAS ataklarının gelişimini başlatabileceği belirtilmiştir. Sınav dönemindeki öğrencilerde günlük yaşamlarına oranla aftöz ülser sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (1). Görpelioğlu ve ark. (24) TAS'lı grupta kaygı ölçeklerini değerlendirmiş ve aftöz stomatiti olanlarda sağlıklı bireylerden daha yüksek oranda kaygı düzeyleri saptamışlardır.

Bazı TAS hastalarının depresyon tedavisinden yarar görmelerine rağmen, aftöz bir uyarıcı olarak kaygı düzeyinin kesin mekanizması henüz anlaşılamamıştır (1).

Hematolojik Bozukluklar

Tekrarlayan aftöz stomatit etiyolojisi üzerinde durulan diğer bir faktör serum vitamin B12, folik asit ve demir eksikliğidir. Araştırmacılar TAS hastalarında demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliği sıklığında artış olduğunu ve bu nedenle bu hematolojik bulguların, TAS etiyolojisinde yeri olabileceğini bildirmişlerdir (2,4-6,25-28).

Besin Allerjisi

Hastaların bir kısmı bazı besinlerin alımlarıyla, ülserlerin gelişimi arasında ilişki olduğunu söylemesine ve aftöz ülserlere topikal olarak belli yiyeceklerin uygulanmasıyla mukozal reaksiyon ve ağrı oluşmasına rağmen, kontrollü çalışmalar yiyeceklerle TAS arasında bir ilişki gösterememiştir (14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bazı besinlerle ülser sıklığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ve hastaların önemli bölümünde bu besinlerin diyetten çıkarılması ile ülser sıklığında azalma olduğu belirtilmiştir (29).

Sigara kullanımı

Sigaranın TAS üzerine önleyici bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Sigaranın fiziksel ve kimyasal bir travma şekli olmasına rağmen, sigara ve TAS arasında negatif bir epidemiyolojik ilişki bulunmuştur. Nikotinin TAS üzerine faydalı bir etkisi olduğu rapor edilmiştir. Sigara içimine bağlı olarak oral mukozadaki keratinizasyon artışının, travmalara karşı direnci yükselttiği ve bu nedenle sigara kullanıcılarında aftın daha az görüldüğü düşünülmektedir, sigaranın koruyucu etkisinin doz ve süre bağımlı olduğu belirtilmiştir (30).

Enfeksiyöz faktörler

Enfeksiyöz ajanlar uzun süre TAS'ın sebebi olarak düşünülmüştür. Bazı araştırmacılar aftöz ülserlerden *Streptococcus Sanguis* üretmiş, bir kısmı ise ülserlerden *Streptococcus Mitis* 'in sorumlu olduğunu ileri sürmüş ancak kesin olarak ilişkilendirilememiştir (31). *Helicobakter Pylori* 'nin de aftöz lezyonlarla ilişkisi araştırılmıştır. Fakat bu konuda fikir birliği bulunmamaktadır (17).

Aftöz ülserlerde *Herpes Simpleks Virüs (HSV)*, *Varisella Zoster Virüs (VZV)*, *Sitomegalovirüs (CMV)*, *Ebstein Barr Virüs (EBV)* ve *Human Herpes Virüs-6 (HHV-6)* virüslerinin etkisi tartışmalıdır. Tekrarlayan aftöz stomatitin birçok sebebe karşı gelişebilen, özgül olmayan bir yanıt olduğu ve mukozal enfeksiyonun ise bunun sık karşılaşılan bir nedeni olduğu düşünülmektedir (16,32,33).

2.1.5. Tekrarlayan Aftöz Ülserlerin Görüldüğü Önemli Sistemik Hastalıklar

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, çoğunlukla Akdeniz, Orta Asya ve Japon ırkındaki genç erkeklerde görülen birden çok sistemi tutan bir hastalıktır. Behçet hastalığının tanı ölçütleri 1990 yılında düzenlenmiş ve kesin tanı için tekrarlayan ağız içindeki ülserlerin yanı sıra, genital ülserler, üveit, hipopiyon ve iridosiklit gibi göz lezyonları, tipik deri lezyonları ve pozitif paterji testinden en az ikisinin tabloya eşlik etmesi gerektiği belirtilmiştir (34).

Behçet hastalarının %99'unda aftöz ülserler görülür ve bu hastaların %67'sinde bu ülserler hastalığın başlangıç bulgusudur. Hastalarda minör, major ve herpetiform olmak üzere ülserlerin üç tipi de görülebilir. Fakat major aftöz ülserlerin sıklığı belirgin olarak daha yüksektir. Behçet hastalarında görülen bu ülserler, klinik ve histopatolojik olarak TAS ülserlerinden hiçbir farklılık göstermez. Bununla birlikte TAS ülserleri sağlıklı bireylerde sadece oral mukozayı etkilerken, Behçet hastalarında deri ve genital bölge mukozası da etkilenir (34,35)

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten proteinine karşı, ince barsak mukozasında meydana gelen enflamatuvar değişiklikler ile karakterize bir hastalıktır. Tekrarlayan aftöz stomatit, ÇH seyrinde ortaya çıkabileceği gibi hastalığın ilk bulgusu da olabilmektedir (36). Bu hastalıktan ilerleyen bölümlerde ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

PFAPA Sendromu (Periodic Fever, Aphthae, Pharyngitis and Adenitis)

Aftöz stomatit, farenjit ve lenfadenit ve ateş ile karakterize olan *PFAPA sendromu*, ilk defa Marshall (37) tarafından tanımlanmıştır. Genellikle 5 yaş altı çocuklarda ve sıklıkla erkeklerde görülür. Sendromdaki ağız bulguları, TAS' da olduğu gibi, yanak mukozası ve dil yüzeyinde görülen çevresi pembe, küçük, sığ, yuvarlak ve nispeten ağrısız ülserasyonlardır. Bu sendromda görülen ağız lezyonları, klinik görünüm olarak minör aftöz ülserlere çok benzer ve *PFAPA* hastaları arasında sıklığı %70 olarak bildirilmiştir (38). Lezyonlar keratinize olmayan mukozayı etkiler, sayıları 1-5 arasında değişir ve 10-14 günde iyileşir. Vakaların % 75-88'inde tekrarlayan ateş dönemlerinde üst servikal lenf bezlerinde büyüme olur ayrıca hastaların % 72-90'nında üst damakta yaygın kızarıklık ve farenjit görülür. Hastaların büyük bir kısmında tonsillit eşlik eder ancak boğaz kültürü negatiftir. Baş ağrısı, kırıklık, eklem ağrısı, bulantı, karın ağrısı ve karaciğer-dalak büyüklüğü tabloya eşlik edebilir. Bu çocuklar ataklar arasındaki dönemlerde oldukça sağlıklıdır. Akut dönemde, eritrosit sedimentasyon hızı artar ancak beyaz küre yüksekliği orta seviyededir. Ateş düşürücü ve antibiyotiklere karşı tam bir yanıt alınamazken, semptomlar steroid tedavisine iyi yanıt verir. Uzun dönem tedavide tonsillektomi önerilmektedir (39,40).

Sweet Sendromu

Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da bilinen bu hastalık tablosu ani gelişen ateş, beyaz küre yüksekliği, özellikle baş boyun ve üst ekstremitelerde oluşan kırmızı deri plakları veya nodülleri ve TAS ile karakterize bir hastalıktır. Aft benzeri oral lezyonlar klasik vakaların % 2-3'ünde ortaya çıkmaktadır. Fakat hematolojik kanserlerle birlikte olanlarda bu oran % 10 veya daha fazladır. Ağız mukozasında görülen ülserlerin yanı sıra, konjunktivit veya episklerit gibi göz lezyonları, artralji veya artrit, steril osteomyelit gibi iskelet sistemi tutulumunun yanı sıra renal, hepatik ve santral sinir sistemi etkilenmesi de görülür. Hastalığın en önemli ayırıcı tanısı, Behçet Hastalığıdır ve ortaya çıkan oral ülserler, sistemik kortikosteroid tedavisini takiben geriler (41).

Siklik Nötropeni

Nötrofil lökositlerin düzenli, periyodik düşüşü ile karakterize nadir görülen hematolojik bir hastalıktır. Çocukluk döneminde görülür ve ortalama 21 günlük döngüler ile nötrofillerde düşüş olur. Ataklarda MiAÜ veya MjAÜ'ler, ateş, kırgınlık, deri enfeksiyonları ve servikal adenopati dikkat çeker ve bu durum genellikle üç hafta kadar devam eder. Ataklar arasında hastalık klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur (42).

Her iki cinste de eşit olarak görülür. TAS önemli bir özelliğidir ve hastaların yaklaşık %20'sinde tek klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Nötropeni ataklarını azaltmak ve klinik belirtileri baskılamada en etkili tedavi sistemik kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımıdır (41).

Enflamatuvar barsak hastalıkları

Ülseratif kolit ya da *Crohn Hastalığı* gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında oral aftöz ülserasyonlar görülebilir. Bu hastalarda ülserlerin şiddeti barsak hastalığının aktivitesinde artış için gösterge olabilir (31).

2.1.6. Tanı

Tekrarlayan aftöz stomatit tanısı, öykü ve klinik bulgularla konmaktadır. Özgül laboratuvar testleri yoktur. Hastadan alınacak kan örneklerinde, tam kan sayımı, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, folat, vitamin B12 düzeyleri incelenmelidir. Nötropeni varlığı Sweet sendromu veya siklik nötropeni ile ilişkisi açısından önemlidir. Lökositoz ve bulguların döngüsel olarak tekrar etmesi ise *PFAPA* sendromunu destekleyebilir. Serum demir düzeyleri TAS'lı hastalarda düşük olabilir. Ayrıca hastalar beslenme bozukluğu ve emilim bozukluğu açısından değerlendirilmelidir. Bu durumda eşlik edebilecek hastalıklar açısından ileri tetkikler yapılabilir. Tekrarlayan aftöz stomatitin tanısı için biyopsi yararlı değildir. Eğer biyopsi alınırsa yoğun lenfositik infiltrasyonun olduğu, özgün olmayan bir ülserasyon görülür. Bununla birlikte özellikle klinik tanıda oral kanser veya vezikülobüllöz hastalık gibi şüpheli durumların varlığında biyopsi önerilir. Öyküde göz, genital ve gastrointestinal sistem şikayetleri araştırılmalı ve bir allerji hikâyesi olup olmadığı öğrenilmelidir. Aftöz ülser ile beraber üveit semptomları, konjonktivit,

genital ülserasyonlar, artrit, ateş ya da adenopati varlığında Behçet hastalığı gibi olası sistemik etiyojolojiye yönelik araştırma yapılmalıdır (12,16,31).

2.1.7. Tedavi

Tekrarlayan aftöz stomatit'in etyolojisinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle, hastalığın halen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. TAS hastalarının büyük bir kısmı hastalığın orta şiddetteki yapısı nedeniyle tedaviye ihtiyaç duymazlar. Her ay veya daha sık TAS atağı geçiren, ciddi ağrıları ve beslenme problemi olan hastalar ilaç tedavisine ihtiyaç duyarlar.

Günümüzde uygulanan tedavilerde esas amaç, ağrı şikâyetinin azaltılarak yeterli besin alımının sağlanması, lezyonların süresinin kısaltılması ve sıklığının azaltılmasıdır. Bazı hastalarda lezyonlar, ağız temizliğinin iyileştirilmesi, ağrı azaltıcı tedavilerin uygulanması ile kontrol altına alınabilir (43).

Aftların semptomatik tedavisinde, %2'lik lidokain içeren jeller, spreyler ve benzokain içeren pastillerin yanı sıra mepivakain %1,5 ve polidokanol %1, benzokain veya tetrakain %5 ve polidokanol %1 karışımı preparatlar kullanılabilir (44).

Medikal tedaviye başlanmadan önce muhtemel beslenme yetersizlikleri ve allerji ihtimali değerlendirilmeli, tam kan sayımı, serum demir, ferritin, folat ve vitamin B12 seviyelerini içeren hematolojik incelemeler yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerde eksiklik tespit edildiğinde gerekli yerine koyma tedavileri uygulanmalı ya da hastalar ilgili bölümlere yönlendirilmelidir. İleri yaştaki hastalarda ani ortaya çıkan şiddetli TAS olgularında altta yatan bir sistemik hastalık olabileceği göz ardı edilmemelidir (43).

Glikokortikoidler ve antimikrobial ajanlar TAS'ın tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Bu ajanlar topikal krem, ağız gargarası, aft içine yapılan enjeksiyon şeklinde ve/veya sistemik olarak kullanılabilirler. Topikal kortikosteroidler TAS hastalarında aftların oluşumuyla ilişkili olan inflamatuvar olayı sınırlandırmak için kullanılır. Kortikosteroidler direkt olarak T lenfositler üzerine etki ederek TAS'ın immunopatogeneğinde rol alan allerji, travma ve mikroorganizmalar gibi faktörlere karşı oluşan immün cevabı baskırlar. Tekrarlayan aftöz stomatit tedavisinde etkinliği gösterilen topikal glukokortikoidler:

fluosinonid, triamsinolon ve klobetasoldür. Topikal kortikosteroid kullanımında eklenebilecek enfeksiyonlar ve pseudomembranöz kandida açısından dikkatli olunmalıdır. Ağız temizliği üst düzeyde tutulmalıdır. Eğer hasta topikal steroid kullanamıyorsa veya ülser çok büyükse steroidler gargara olarak da kullanılabilir (44).

Tekrarlayan aftöz stomatit tedavisinde antiseptik ajanlar mikrobiyal kontaminasyonu ve ikincil enfeksiyonları kontrol etmek için kullanılır. Tetrasiklinli ağız gargaraları ülser süresini, büyüklüğünü ve ağrıyı azaltır. Bu gargaralar sadece ikincil enfeksiyonları önlemekle kalmaz aynı zamanda kollajenaz aktivitesini de inhibe eder ve iyileşme süresini kısaltırlar (15). Enflamasyonu orta derecede baskılayan klorheksidin ülserlerin şiddeti, süresi ve sıklığı üzerine olumlu etkilidir (45).

Tekrarlayan aftöz stomatitin ciddi seyrettiği, ülserlerin biri iyileşirken yenilerinin olduğu hastalarda topikal tedaviler yeterli olmadığından sistemik tedaviler uygulanabilir. Bunun için prednizolon en sık kullanılan ilaçtır. Bir ay süre ile 0,5 mg/kg/gün dozunda prednizolon tedavisi ile şikâyetlerde belirgin gerileme sağlandığı gösterilmiştir (44). Prednizolonun sistemik uygulama süresini kısaltmak için kombine olarak topikal uygulamalar da yapılabilir. Ayrıca prednizolon, azotiopürin gibi diğer immunsupresif ajanlarla kombine edilebilir. Sistemik tedavide kullanılan diğer ilaçlar ise levamisol ve talidomittir. Levamisolun TAS bulgularını iyileştirdiği bildirilmiştir. Talidomit ise toksik etkilerinden dolayı tavsiye edilmemektedir. Tedavisinde kullanımı araştırılan diğer antiinflamatuvar ilaçlar kolşisin, siklosporin, pentoksifilin, azelastin ve dapson gibi ajanlardır (16,43). Katz ve ark. (46) iki ay süreyle günde 1,5 mg kolşisin verdikleri hastaların %71'inde aftların sayısının azaldığını, %77'sinde subjektif olarak ağrının azaldığını ve tedavi süresince ciddi bir yan etki gözlenmediğini belirtmişlerdir. İnterferon alfa, infliksimab ve etanersept gibi ajanların da aftöz stomatit tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir (44).

2.1.8. Prognoz

Tekrarlayan aftöz stomatit genellikle çocukluk yaşta başlamakla birlikte yaştan ilerlemesi ile iyileşir veya hafifler. Fakat yetişkin dönemde aniden başlayan veya kötüleşen hastalarda mutlaka sistemik hastalık araştırılmalıdır (16).

2.2. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde, gluten içeren besinlerin alınması sonucu ortaya çıkan, gluten intoleransı nedeni ile proksimal ince bağırsak tutulumu ile karakterize otoimmün bir enteropatidir (36).

2.2.1. Tarihsel Gelişim

Çölyak hastalığı hakkında bilinen ilkyazılar M.S. ikinci yüzyılda yaşamış olan Kapadokyalı Arateus'a aittir. Fakat gerçek anlamda ilk olarak Samuel Gee tarafından 1887 yılında tanımlanmıştır. (47). Dickie ve ark. (48), 1953 yılında, İkinci Dünya Savaşı sırasında oluşan buğday kıtlığı sırasında çölyak hastalarının tamamen düzeldiğini gözlemlemiş, buğday ununun bu hastalara zararlı olduğunu, buğdaydaki gliadin proteininin barsaklarda emilim bozukluğuna yol açtığını yaptıkları yayında belirtmişlerdir.

Hastalığın tanı ölçütleri 1969 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği tarafından belirlenmiş, bu ölçütler 1989 yılında gözden geçirilmiştir (49).

2.2.2. Epidemiyoloji

Hastalığın sıklığını belirleyen en önemli iki faktör genetik yapı ve çevresel etkenlerdir. Bu nedenle ırklar ve ülkeler arasında sıklık açısından belirgin farklılıklar göze çarpmaktadır (50). Serolojik yöntemler ile sağlıklı toplumda yapılan bir çalışmada Avrupa ülkelerinde sıklığın 1/83-1/500 arasında olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde sağlıklı okul çocuklarında yapılan geniş çaplı serolojik taramada biyopsi ile doğrulanmış ÇH sıklığı 1/58 bulunmuştur (51). Diğer çalışmalar ve sonuçları Tablo 2.1 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Ülkemizde yapılan Çölyak hastalığı sıklığı çalışmaları

İl	Sayı	Çalışma popülasyonu	ÇH prevelansı	Yayın Yılı (Kaynak)
Erzurum	1263	Sağlıklı okul çağı çocukları	1/115	2005 (52)
Ankara	2000	Kan vericiler	1.3/100	2004 (53)
Ankara	1000	Sağlıklı veya hastaneye başvuran çocuklar	1/100	2003 (54)
		Sağlıklı çocuklar		
Diyarbakır	185	Hastaneye başvuran yetişkinler	-	2002 (55)
Kayseri	906	Sağlıklı okul çocukları	0.99/100	2005 (56)
62 ilde	20190	Sağlıklı okul çocukları	1/58	2011 (51)

2.2.3. Etyopatogenez

Çölyak hastalığı patogenezinde genetik, çevresel, immünolojik faktörler birlikte yer almaktadır.

Toksik etki

Çölyak hastalığındaki barsak hasarı, diyetle alınan buğdaydaki gluten, arpadaki hordein ve çavdardaki sekalin gibi glutamin ve prolinden zengin prolamine bağlıdır. Buğday gluteni, gliadin, glutenin, albumin ve globulinden oluşur. Gliadinler 250-300 aminoasit uzunluğunda polipeptidlerdir, aminoasit dizilimine göre α , β , γ , κ olarak alt gruplara ayrılırlar. Arpadaki hordein ve çavdardaki sekalin de buğday gliadin peptidlerine benzerdir. Gliadin, hastalığı ortaya çıkaran asıl proteindir, ancak glutein, sekalin ve hordein de hasara neden olur. Glutende en az 50 antijenik epitop olduğu tahmin edilmektedir, bunların bazıları tüm çölyak hastalarında T hücreler tarafından tanınır, bazıları da her hastada reaksiyona yol açmaz. Fakat gliadin toksisitesinin moleküler temeli net olarak bilinmemektedir (57,58).

Viral etki

Adenovirüs tip 12 ile alfa gliadin molekülü arasında homolog sekanslar saptanması ile adenovirüs tip 12 enfeksiyonunun genetik olarak yatkın bireylerde

Çölyak hastalığına neden olabileceğini düşündürmüştür. Yeni tanı alan ÇH'lerin %89'unda geçirilmiş bir enterovirüs enfeksiyon öyküsü varken kontrol grubunda bu oran %17'dir. Bu durum hastalığın patogeneğinde viral bir etkenin rol oynayabileceğini göstermektedir (36).

Glutenin lektin benzeri parçaları

Bu teoriye göre gluten lektin gibi davranarak, değişik karbonhidratları ince barsak epiteline bağlar. Sonuçta barsak hücre zarındaki şeker, gliadin ile tepkimeye girerek epitelyum hasarı oluşturur. Bu mekanizma da halen tartışmalıdır (59).

Hümmoral bağışıklık

Çölyak hastalığında hastalar glutene karşı IgA, IgG ve IgM tipinde antikorlar oluştururlar. Mukoza yüzeyinde IgG tipi antikorlar, antijen ile tepkimeye girdiğinde veya antikorların kompleman aktivasyonu yaparak mukozaya zarar verebileceği düşünülmüştür (58).

Hüccresel bağışıklık

Yapılan çalışmalarda gliadine karşı lenfosit duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Normal jejunal mukozada CD3+ T hücrelerinin %90'ı CD8, %10'u ise CD4 yüzey antijeni taşımakta olup bu lenfositlerde α/β (%90) veya γ/δ (%10) T hücre reseptörü bulunmaktadır. Çölyak hastalarında hastalığın aktivitesinden bağımsız olarak γ/δ + hücrelerin arttığı gösterilmiştir ve bu artış günümüzde Çölyak hastalığı açısından karakteristik olarak kabul edilmektedir (60-62).

Genetik faktörler

Çölyak hastalığı, etyopatogeneğinde çevresel faktörler yanında genetik faktörler de etkilidir. Çölyak hastalığı HLA DQ bölgesi ile ilişkilidir. Biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalarının neredeyse tümünde HLADQ2 ya da DQ8 heterodimeri bulunmaktadır (63,64).

Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın sıklığının %2-15 olması, bu hastalığın genetik geçişli olabileceğini düşündürmüş, tek yumurta

ikizlerinde %70, çift yumurta ikizlerinde %20 olan yüksek birliktelik bu görüşü desteklemiştir (50).

2.2.4. Çölyak Hastalığının Histopatolojisi

İnce barsak biyopsilerinde kript hipertofisi ile birlikte görülen villus atrofisi ve mukozada kronik inflamasyon görülmesi Çölyak hastalığının bir bulgusudur, ancak mukozal yapının tamamen korunduğu villuslarda artmış intraepitelyal lenfosit (İEL) sayısı ile de Çölyak hastalığı düşünülebilir (65). Glutene bağlı hasarda ilk ve en hassas bulgu İEL sayısındaki artıştır. Normal ince barsak mukozasında 100 epitel hücresinde en fazla 40 İEL mevcuttur. Bu sayının artması devam eden bir inflamasyonu gösterir. Bu bulgu erken bir belirteç olmasına rağmen Çölyak hastalığına özgül değildir. Ayrıca ÇH'de lamina propria hücre içeriğinde artış gözlenir. Özellikle antigliadin ve antiendomisyum antikorlarını sentezlediği düşünülen plazma hücrelerinin sayısı artmıştır. T hücre sayısı da artmış olabilir. Fakat bu değişiklikler de ÇH için tanı koydurucu değildir. Çölyak hastalığı seyrinde görülen ilk yapısal değişiklik kript hiperplazisidir. İlk aşamada uzamış kriptler normal görünümüne villuslarla kaplı iken, ilerleyen aşamalarda villuslar kısalır ve hastalığın en ileri aşamasında kaybolarak mukozal düzleşmeye neden olurlar. Villus atrofisi Çölyak hastalığının en ağır ve en belirgin lezyonudur (66).

Çölyak hastalığının kesin tanısı, ince barsak biyopsisinin modifiye Marsh sınıflamasına göre değerlendirilmesi ile konulur.

Preinfiltratif lezyon (Tip 0) : Mukoza histolojik olarak normaldir. İEL sayısı her 100 epitel hücresi için 40'ın altındadır.

İnfiltratif lezyon (Tip 1) : Mukozal yapı korunmuştur fakat villus epitelinde lenfosit infiltrasyonu vardır. İEL sayısı 40/100 epitel hücresi (EH)' nin üzerindedir.

Hiperplastik lezyon (Tip2): İnfiltratif lezyona ek olarak kriptlerin hiperplazisi, kript epitelinde İEL artışı olabilir.

Destruktif Lezyon (Tip 3): Tip 2'ye ek olarak farklı derecelerde villuslarda silinme vardır. Villus atrofisinin derecesine göre üç alt gruba ayrılır. Tip 3a; parsiyel villus silinmesi, tip 3b; subtotal villus silinmesi, tip 3c; total villus silinmesi olarak tanımlanmıştır

Atrofik lezyon (tip 4): Tüm villuslarda silinme, kript hipoplazisi, epitel ve lamina propriyada lenfoplazmositik elemanlarda azalma karakterizedir (64)

2.2.5.Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları

Çölyak hastalığı buzdağı modeline benzetilmektedir. Buzdağının görülebilen az kısmını klasik ÇH oluştururken, asıl önemli kısmı tipik bulguları olmayan hastalardan oluşmaktadır. Yapılan tarama çalışmaları, tanı alan her hastaya karşılık, tanı alamamış ortalama 5-10 çölyak hastası olduğunu ortaya koymuştur. Bu oranı etkileyen en önemli faktör klinik belirtilerinin çeşitliliği, toplumlara ve beslenme alışkanlıklarına göre değişkenlik göstermesi, hastalığın bilinip, akla gelmesidir (67).

Çölyak hastalığı hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Bimodal dağılım gösteren hastalık, ilk pikini ilk 5 yaş içinde yaparken, ikinci piki dördüncü ve beşinci dekatlarda ortaya çıkar. Çölyak hastalığı çok farklı belirtilerle gidebilen zengin bir klinik tablo gösterir. Bu şikâyetler hastanın yaşına, hastalığın süresine, ağırlığına ve barsak dışı bulguların varlığına göre değişkenlik gösterir (68).

Çölyak hastalığı klinik bulguları 4 ana başlık altında incelenebilir.

a-Klasik (tipik) form:

Klasik belirtilerle giden Çölyak hastalığı daha çok süt çocuklarında ve küçük çocuklarda tipik olarak büyüme geriliği, kronik ishal veya cıvık dışkılama, kusma, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve barsaklardan emilim bozukluğu bulguları ile birliktedir. İlk 6 ayda çocuğun gelişimi normal olmakla birlikte diyetle gluten alımını takiben haftalar veya aylar sonra kilo alımı yavaşlar, zamanla kilo kaybı belirginleşir. Emilim bozukluğuna bağlı anemi, hipoproteinemi, hipoalbuminemi, hipoprotrombinemi, çinko eksikliği ve raşitizm görülebilir. Ülkeden ülkeye sıklığı değişmekle birlikte bu tablo pediatrik yaş grubunda en sık rastlanan klinik formdur (68).

b-Atipik form

Çölyak hastalığı; tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, kabızlık gibi tipik olmayan gastrointestinal belirtiler ya da barsak dışı belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir. Tablo 2.2.'de Çölyak hastalığı ile birlikte olabilen durumlar verilmiştir. Tüm bu durumlar varlığında Çölyak hastalığı için tarama yapılmalıdır.

Tablo 2.3. Atipik Çölyak hastalığının klinik bulguları (68)

Atipik Semptomlar
Ağızdan demir tedavisine yanıtız ya da tekrarlayan demir eksikliği anemisi
Boy kısalığı
Osteopeni/ osteoporoz
Gecikmiş puberte
Tekrarlayan karın ağrısı
Kusma
Karaciğer enzim yüksekliği
Kalıcı dişlerde enamel hipoplazisi
Artrit
Ataksi
Oksipital kalsifikasyonla olan epilepsi
Alopesi areata
Dermatitis herpetiformis
Tekrarlayan aftöz stomatit
Lenfoma
Nöropsikiyatrik bozukluklar

Demir eksikliği anemisi: Çölyak hastalığında anemiye rastlandığı ve son zamanlarda aneminin Çölyak hastalığı araştırmada ana bulgulardan biri olduğu bilinmektedir. Bazı yayınlarda oral demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisinin en sık rastlanan gastrointestinal sistem dışı bulgu olduğu bildirilmektedir. Anemi nedeni ile hematoloji polikliniğine başvuran hastaların %6-12'si ÇH tanısı almaktadır. Demir eksikliğine barsaktan emilim bozukluğunun ve intestinal kanamanın yol açtığı düşünülmektedir (69).

Tekrarlayan aftöz stomatit: Tekrarlayan aftöz stomatit lezyonları Çölyak hastalığının ilk belirtisi olabilir. Mekanizması net olmamakla birlikte 2004 yılında yapılan bir çalışmada tekrarlayan aftöz stomatit nedeni ile takip edilen 41 hastada %4,8 oranda biyopsi ile doğrulanan Çölyak hastalığına rastlandığı bildirilmiştir (70). Yapılan başka bir çalışmada çölyak hastalarında tekrarlayan aftöz stomatit sıklığı %22,7 iken sağlıklı kontrol grubunda bu oran %7 olarak bildirilmiştir. Ayrıca aft sıklığının glutensiz diyetten sonra azaldığı da belirtilmiştir (71).

c-Sessiz Çölyak Hastalığı

Sağlıklı görünen ve hiçbir yakınması olmayan bir kişide rastlantısal olarak toplum taraması sırasında, 1. dereceden akrabalarında ÇH olması nedeni ile yapılan aile taramasında ya da özellikle Tip 1 Diyabet (DM), otoimmün tiroidit, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu, selektif immünglobulin (Ig) A eksikliği gibi riskli kişilerin taranması sırasında ortaya çıkan, karakteristik histopatolojik bulguların görüldüğü ÇH'dir (72,73). Çölyak hastalığının birlikte görülebildiği bazı otoimmün ya da genetik hastalıklar Tablo 2.4.'de verilmiştir.

Tablo 2.4. Çölyak hastalığı ile birlikte görülen hastalıklar (74)

Nörolojik hastalıklar	Epilepsi Ataksi Otizm Depresyon Polinöropati	Otoimmün hastalıklar	Tip 1 DM Otoimmün tiroidit Otoimmün hepatit Atrofik gastrit Sjögren sendromu Addison hastalığı Romatoid artrit Alopesi areata SLE
Genetik hastalıklar	Down sendromu Turner sendromu Williams sendromu Sjögren sendromu Selektif IgA eksikliği	Diğerleri	Psoriasis Dilate kardiyomyopati Kanserler

d-Latent Çölyak Hastalığı

Anti endomisyum ve/veya anti doku transglutaminaz antikorları pozitif olan, DQ-2 veya DQ-8 genotipi taşıyan, ancak barsak biyopsisinin normal olduğu veya minimal mukozal değişikliklerin görüldüğü olgular bu grupta yer almaktadır (75).

2.2.6. Laboratuvar İncelemeleri

Hematolojik Ve Biyokimyasal Değişiklikler

Çölyak hastalığında kan sayımında genellikle anemi mevcut olup bu durum sıklıkla demir eksikliğine bağlıdır. Çölyak hastalığında demir eksikliği anemisi en sık bildirilen hematolojik bulgudur. Diyetteki demir proksimal ince barsaktan emilmektedir. Çölyak hastalığında barsak mukozasında hasar olduğundan demir

emilimi bozulmaktadır. Bu durum mikrositer anemi, serum demirinde ve ferritininde düşüş, demir bağlama kapasitesinde artış ile kendini göstermektedir. Şiddetli ileal tutulum durumunda emilim bozukluğuna bağlı olarak vitamin B12 ve folik asit eksikliğine de rastlanılabilir. Bu nedenle makrositer anemi, lökopeni ve trombositopeni tespit edilebilir. Bu hastalara glutensiz diyetle birlikte eksikliğe göre demir, folik asit, B12 vitamini desteği yapılmalıdır. Fakat hastaların çoğunun ağızdan demir tedavisine yanıt vermeyeceği de akılda tutulmalıdır (76).

Emilim Bozukluğu Testleri

Serolojik testlerin kullanıma girmesi ve endoskopik yöntemle barsak biyopsisinin kolaylıkla yapılabilmesi nedeni ile emilim bozukluğu testlerinin tanı amaçlı günümüzde kullanım sıklığı azalmıştır. *Steatokrit* ve *D-ksiloz* testi en sık kullanılan testlerdir (77).

Serolojik Testler

Çölyak hastalığı taramasında anti gliadin, anti retikülin, anti endomisyum ve anti doku transglutaminaz antikorlarının düzeyleri kullanılabilir (47).

Bağırsak dokusundaki lokal immün süreçte sentezlenen IgA tipi antikor düzeylerinin serum düzeylerine çok yakın olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ÇH tarama ve tanı testi olarak IgA tipindeki ölçümler daha duyarlıdır. Fakat selektif IgA eksikliğinin görülme sıklığının çölyak hastalarında arttığı akılda tutulmalıdır. Tüm toplumda tarama testlerine ek olarak IgA düzeyi bakılması maliyeti artırdığından, klinik olarak Çölyak hastalığı düşünülen fakat serolojisi negatif olan hastalarda IgA düzeyi bakılması önerilmektedir. Selektif IgA eksikliği olduğu bilinen hastalarda tarama testi olarak IgG tipi antikorlar kullanılır (78).

- **Antigliadin Antikorları:**

Gliadin, glutenin alkolde çözünebilen fraksiyonudur ve bağırsak submukozasında hüüöral immün yanıtı neden olur. Gliadine karşı oluşan IgA ve IgG yapısındaki antikorlar uzun yıllar ÇH tanısında kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda antigliadin antikorların hastalık tanısında özgüllük ve duyarlılığı diğer yöntemlere göre düşük olduğu için taramada kullanılmamaktadır (79). Antigliadin IgG tipindeki antikorların, normal bireylerde, inflamatuvar barsak hastalığı, peptik ülser,

gastroözefageal reflü hastalığı, kistik fibrozis, inek sütü alerjisi gibi durumlarda da pozitif olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yeni oto antikorların kullanılması ile ÇH tanı ve taramasında tek başına antigliadin antikorlar (AGA) tercih edilmemektedir (78).

- **Antiendomisyum Antikorları:**

Endomisyum, insan ve maymun gastrointestinal sistemindeki düz kas lifleri çevresinde bulunan bir bağ dokusu proteindir. Çölyak hastalarının dolaşımında bu proteinlere karşı oluşan antiendomisyum antikorları (EMA) mevcuttur (79). Çölyak hastalığı tanısında ve taramasında duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek testlerden biridir (Tablo 2.4.). Fakat iki yaş altındaki çocuklarda duyarlılık ve özgüllüğün düşük olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada EMA'nın hastalığın erken safhalarında yani belirgin mukozal hasar oluşuktan sonra pozitifleştiği, bu nedenle duyarlılığının düşük olduğu ve negatif EMA değerlerinin Çölyak hastalığını ekarte ettirmeyeceği belirtilmiştir. Fakat tüm serolojik tanı yöntemlerinin erken dönemdeki duyarlılığı, hastalığın ileri dönemlerine göre daha düşüktür. Glutensiz diyet verilmesini takiben mukozal iyileşme ile birlikte EMA seviyeleri düştüğünden hastaların izlemi sırasında da kullanılabilir (80,81).

- **Doku Transglutaminaz Antikorları (tTGA) :**

Doku transglutaminaz enzimi, gastrointestinal submukoza dahil olmak üzere pek çok vücut sıvısında da bulunabilen, kalsiyum bağımlı bir enzimdir. Bu enzim gliadinle bileşik oluşturabilir. Bu bileşiğin antijen gibi davrandığı ve çölyak hastalarında immün yanıtı başlattığı düşünülmektedir (82,83). Doku transglutaminaz antikoru ölçümü amacı ile öncelikle domuz karaciğerinden ve daha sonra ise rekombinant teknoloji ile insan tTG'ı üretilmiştir. İnsan tTG'ı kullanılması ile duyarlılık ve özgüllüğün arttığı gösterilmiştir (Tablo 2.4). Hem uygulama, hem maliyet yönünden daha uygun olması hem de duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeni ile tarama ve izlemde bu testin kullanılması önerilmektedir.

- **Antiretikülin Antikorları:**

Retikülin, endomisyuma benzer olarak insan ve maymun kollajen matriksinde bulunan bir bağ dokusu proteindir. Antiretikülin antikor ölçümü immünfloresan yöntemi ile değerlendirilmektedir. Duyarlılığı %65, özgüllüğü %100 olarak

bildirilmektedir. Tanıda daha duyarlı ve aynı özgüllükte olan daha kolay çalışılabilen yeni serolojik testlerin kullanıma girmesi ile günümüzde kullanımı azalmıştır (84).

Tablo 2.5. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllüğü (85,86)

Serolojik test	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)
AGA IgA	75-90	82-95
AGA IgG	69-85	73-90
EMA IgA	85-98	97-100
tTGA(domuz kökenli)	95-98	94-97
tTGA(insan kökenli)	93-96	99-100

2.2.7. Tanı

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu 1989 yılında Çölyak hastalığı tanı ölçütlerini yeniden düzenlemiştir. Buna göre Çölyak hastalığının kesin tanısı yeterli miktarda gluten alırken ince barsak biyopsisinde karakteristik histopatolojik değişiklikler olan kript hiperplazisi ve villus atrofisinin görülmesi ve glutensiz diyet sonrası tam klinik düzelme ile konur. Ayrıca tanıda antigliadin IgA, antiendomisyum IgA, antiretikülin IgA bulunması ve glutensiz diyetle bu antikorların kaybolması tanıyı destekler. İmmunohistokimyasal olarak CD3(+) ve γ/δ (+) T lenfositlerin artması, genetik uygunluk olması da tanıyı destekleyici diğer ölçütlerdir (87).

2.2.8. Çölyak Hastalığı Tedavisi

Çölyak hastalığının tek ve kesin tedavisi glutenin ömür boyu diyetten çıkarılmasıdır. Barsak mukozasının normale dönmesi zaman alırken klinik cevap daha hızlıdır, haftalar içinde görülür.

Gluten buğday, arpa ve çavdarda bulunmakta iken mısır ve pirinçte bulunmamaktadır. Çölyak hastalığı tanısı alan çocuk ve ailesi glutensiz diyet konusunda bilgilendirilmeli ve mutlaka aileye gluten içermeyen besinleri içeren bir liste verilmelidir. Listede olmayan besinler konusunda aileye mutlaka “gluten içermemektedir” yazısını araması, yazının olmadığı takdirde gluten içeriyormuş kabul edip yedirilmemesi öğütlenmelidir.

Yulafın çölyak hastalarına toksik olup olmadığı halen tartışmalıdır. Son yıllarda geçerli olan görüş yulafın toksik olmadığı fakat işlenmesi esnasında diğer tahıllarla bulaş olduğu düşünülmektedir (88).

Çölyak hastası çocuklarda glutenin diyetten çıkarılması ile dramatik ve hızlı klinik cevaba yol açmaktadır. Tedaviye yanıtı olan hastalarda diyetin ikinci haftasından itibaren karın şişliği ve ishal gibi bulgular kaybolur. Kısa zamanda kilo alarak yaşına göre normal kilo ve boya ulaşmaları beklenir. Yeterli klinik düzelmenin gözlenmediği hastalarda, tüketilen besinler dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir (89).

Çölyak hastalığına bağlı ince barsaklarda meydana gelen hasar bazı vitamin ve minerallerin emilimini bozmaktadır. Glutensiz diyet de tek başına bu eksiklikleri yerine koymakta yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle özellikle yeni tanı almış ve hızlı büyüme dönemindeki çölyak hastalarına vitamin ve mineral desteğinin gerektiği düşünülmektedir (90,91).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

S.B Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Haziran 2010 ile Ekim 2011 tarihleri arasında tekrarlayan aftöz stomatit yakınması ile başvuran hastalar geriye dönük olarak incelenerek, 18 yaş altında olan, son bir yılda 3 veya daha fazla aftöz stomatit geçiren, kronik bir hastalığı ve bağışıklık sistemini etkileyen ilaç kullanımı öyküsü olmayan ve başvuru sırasında eşlik eden enfeksiyonu olmayan 108 olgu çalışmaya alındı.

Aynı tarihler arasında hastanemize çeşitli nedenlerle başvurmuş ve çölyak taraması yapılmış olan ve dosyasına ulaşılabilen 80 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu hastalardan kronik kabızlığı veya ishali, GİS hastalığı ve kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sekiz hasta sürekli kabızlık, 4 hasta tekrarlayan ishal yakınması olduğu için ve 1 hasta da hipotroidi nedeni ile ilaç kullandığı için çalışmaya alınmadı. Böylece kalan 57 hasta tekrar değerlendirildi. Tüm aileler telefonla arandı ve ailelerinde TAS öyküsü, çocuklarda kronik hastalık veya GİS hastalık öyküsü soruldu. Aileleri tarafından hastalardan hiçbirinde GİS hastalığı ve kronik bir hastalığı olmadığı belirtildi ve 57 hasta kontrol grubu olarak kabul edildi

3.2. Araştırma

Aftöz stomatit nedeni ile başvuran hastaların dosya kayıtlarından cinsiyeti, yaşı, son bir yılda kaç kez aftöz stomatit geçirdiği, anne baba arasında akrabalık, ailede tekrarlayan aftöz stomatit olup olmadığı, vücut ağırlığı ve boyları not edildi. Bu kayıtlardan ayrıca etiyolojiye yönelik olarak yapılan; tam kan sayımı, ferritin, vitamin B12, folik asit, Çölyak hastalığı açısından bakılmış olan antigliadin IgA ve IgG, antiendomisyum IgA ve IgG, doku transglutaminaz IgA, IgG ve total IgA düzeyi sonuçları elde edildi. Anemisi olan hastaların; ortalama eritrosit hacmi (MCV), ferritin, vitamin B12 ve folik asit değerleri ile birlikte değerlendirilerek aneminin türü belirlenmeye çalışıldı. Çölyak antikorları yüksek gelmesi nedeni ile biyopsi yapılan hastaların biyopsi bulguları kaydedildi.

Hastaların ve kontrol grubunun boya göre vücut ağırlığı hesaplandı. Boya göre vücut ağırlığı standardın %89'un üzerinde olanlar normal, %80-89'unda ise hafif, %70-79'unda ise orta, %70'in altında ise ağır malnutrisyon olarak değerlendirildi. Boy ölçümleri yaşa ve cinse göre 3 persentilin ve standart sapması -2'nin altında olan hastalarda "boy kısalığı" olduğu kabul edildi.

Kontrol grubu ile TAS'lı hastalar arasında vücut ağırlığı ve boy persentilleri, anemi sıklığı, ferritin düzeyleri, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, Çölyak hastalığı sıklığı karşılaştırıldı.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında tam kan sayımı Beckman Coulter HMX-AL cihazı ile otomatik olarak çalışıldı. Ferritin, vitamin B12 ve folik asit düzeyi ise Unicel DX 800 cihazı ile Elisa yöntemi kullanılarak çalışıldı. Çölyak taraması için bakılan antikorlar Euroimmun kiti ile Euroimmun Analyzer I cihazı ile Acıbadem laboratuvarı tarafından çalışıldı.

Hastalarda anemi tanısı için aşağıdaki tablodaki değerler sınır kabul edildi. Ferritin düzeyi için kullanılan kitin alt sınırı olan 12 ng/ml düzeyin altı düşüklük olarak alındı. Vitamin B12 eksikliği için 200 pg/ml, folik asit eksikliği için ise 3 ng/ml'in altındaki değerler anlamlı kabul edildi. Çölyak hastalığı için bakılan serolojik testlerin >20 RU/ml'in üzerindeki değerleri pozitif olarak kabul edildi.

Tablo 3.1. Çocuklarda Hb ve MCV alt sınır değerleri

Yaş (13)	Hb (g/dl) alt sınır	MCV(5) alt sınır
0.5-1,9	11.0	70
2-4	11.0	73
5-7	11.5	75
8-11	12.0	76
12-14		
Kadın	12.0	78
Erkek	12.5	77
15-17		
Kadın	12.0	79
Erkek	13.0	78

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi “The Statistical Package for the Social Sciences 17.0” (SPSS, Inc. Chicago IL, USA, Microsoft) programı ile yapıldı. Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum- maksimum değer), sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi, nitelik gösteren değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Pearson Ki-Kare ve Fisher Exact test kullanıldı. Anlamlılık için $p < 0,05$ olması yeterli kabul edildi.



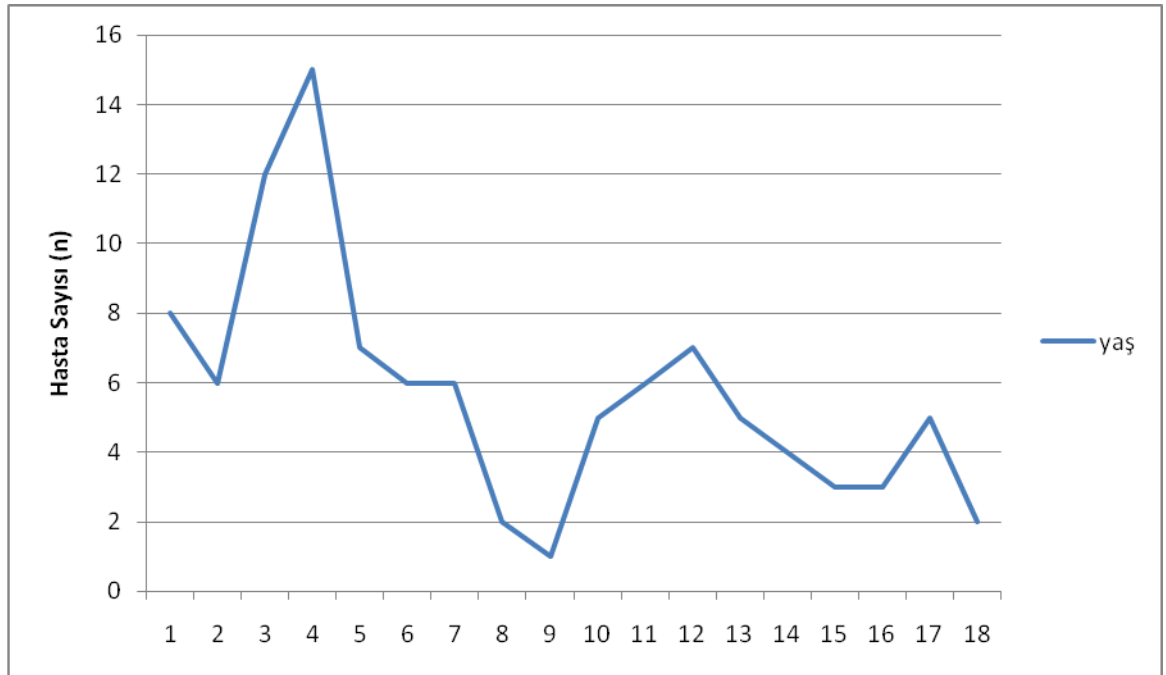
4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Tekrarlayan aftöz stomatitli 108 hastanın yaşları 0,75 -17 yıl ($6.85 \pm 4,7$ yıl) arasındaydı. Hastaların %56,5'i kız olup, istatistiksel olarak cinsiyet farkı gözlenmedi (Tablo 4.1). Kontrol grubunda ise 57 çocuğun yaş ortalaması $4,42 \pm 0,4$ yıl (0,5-14 yıl) idi, olguların %63'ü erkek, %37'si kızdı (Tablo 4.1). Hastaların yaş dağılımına bakıldığında %42,6'sının 2-5 yaş, %26,4'ünün ise 10-14 yaş arasında olduğu görülmüştür. Hastaların yaş dağılımları Şekil 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Çalışmada yer alan olguların cinsiyet dağılımı

	TAS'lı çocuklar		Kontrol grubu		p değeri
	N	%	N	%	
Erkek	47	43,5	36	63	0,016
Kız	61	56,5	21	37	0,46
p değeri	0,057		0,005		



Şekil 4.1. Hastaların yaş dağılımı

Çalışmaya alınan TAS'lı hastaların son bir yıldaki aft sayıları 3-20 arasında değişmekte olup ortalama aft sayısı $4 \pm 2,4$ idi. Kayıtlara göre bu aftların %82'i minör aftöz ülser iken %18'i herpetiform aftöz ülser olarak değerlendirilmişti.

4.2. Hastaların Muayene Bulguları

Aftöz stomatitli 108 hastanın 10'unda (%9,2) boya göre vücut ağırlığı %80-89 aralığında idi. Boya göre vücut ağırlığı <%80 olan hasta saptanmadı. Kontrol grubunda ise %80-89 aralığında olan 4 hasta (%7) tespit edildi, diğerleri %89'un üzerindeydi. İki grup arasında malnutrisyon sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,623$) Tablo (4.2).

Tablo 4.2. Hastalarda malnutrisyon sıklığı

	TAS		Kontrol		p
	n	%	N	%	
Malnutrisyon	10	9,2	4	7	0,623

Aftöz stomatitli hastalardan 4'ünün (% 3,7) boyunun standart sapması -2'nin altında idi. Kontrol grubunda boy kısalığı olan hastaya rastlanmamakla birlikte gruplar arasında boy kısalığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,214$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gruplardaki hastaların boy kısalığı sıklığı

	TAS		Kontrol		p
	n	%	N	%	
Boy kısalığı	4	3,7	-	-	0,214

4.3. Aile Öyküleri

Aftöz stomatitli hastaların 44'ünün (%40,7) akrabalarında tekrarlayan aftöz stomatit öyküsü vardı. Bu hastalardan anne veya babasında tekrarlayan aftöz stomatit öyküsü olanların sayısı 37 (%34,2) idi. Kontrol grubundaki çocukların ise %7'sinin (4/57) ailesinde aftöz stomatit mevcuttu. Ailede TAS öyküsü, aftöz stomatitli çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<001$).

Tekrarlayan aftöz stomatitli hastaların ailelerinde TAS görülme sıklığının, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 9 kat fazla olduğu tespit edildi (Odds ratio:9,109) (%95 CI=3,07–26,9) (Tablo 4.4).

Tekrarlayan aftöz stomatitli çocuklardan ailesinde TAS öyküsü olanların yaş ortalaması $4,8 \pm 3,33$ yıl iken TAS öyküsü olmayanların yaş ortalaması $8,1 \pm 5,25$ yıl bulundu. Ailesinde TAS olan çocukların yaş ortalaması, olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,004$).

Tablo 4.4. Ailesinde TAS olan ve olmayan hastaların yaş ortalaması

Ailede TAS öyküsü	n(%)	Yaş ortalaması $\pm$ SDS	p değeri
TAS var	44(40,7)	$4,8 \pm 3,3$	0,004
TAS yok	64(59,3)	$8,1 \pm 5,2$	

Tekrarlayan aftöz stomatit açısından aile hikâyesi olan ve olmayan hastaların aft sıklığı tablo 4,6’da gösterilmiştir. Ailede aftöz stomatit varlığı ile bir yılda geçirilen aft sayısı arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,64$).

Tablo 4.5. Ailesinde TAS olan ve olmayan hastaların aft sıklığı

Ailede TAS öyküsü	N(%)	Min-maks Aft sıklığı (ortanca)	p değeri
TAS var	44(40,7)	3-15 (19)	0,64
TAS yok	64(59,3)	3-20 (4)	

4.4. Laboratuvar Bulguları

Tekrarlayan aftöz stomatitli hastalardaki anemi sıklığı %18,5 (20/108) bulundu. Kontrol grubundaki çocukların % 7’sinde (4/57) anemi görüldü. Anemi açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$).

Demir eksikliği anemisi sıklığı aftöz stomatit ve kontrol grubunda sırasıyla %16,4 (15/108) ve %3,5 (3/57) olarak saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

TAS'lı çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,037$) (Tablo 4.6).

Aftöz stomatitli hastaların 32'sinin (%29,6) ferritin değerlerinin düşük olduğu görüldü. Ferritini düşük olan hastaların 13'ünde anemi mevcut olmadığından bu hastalarda 'demir eksikliği' olduğu düşünüldü. Kontrol grubunda ise 6 kişide (%10,5) ferritin düşüklüğü saptandı. Bu hastalardan 2'sinde demir eksikliğine bağlı anemi mevcutken, 3 kişide yalnızca demir eksikliği görüldü 1'inde ise vitamin B12 ve demir eksikliğinden oluşan karma anemi mevcuttu. Gruplar arasında ferritin düşüklüğü açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,06$) (Tablo 4.6).

Aftöz stomatitli hastaların 13'ünde (%12), kontrol grubunun ise 3'ünde (%5,2) anemi olmadan demir eksikliği görüldü. Demir eksikliği açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,16$) (Tablo 4.6).

Tekrarlayan aftöz stomatitli hastaların % 5,5'inde (6/108), kontrol grubunun ise % 5,2'sinde (3/57) vitamin B12 eksikliği bulundu. Vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi sıklığı ise TAS ve kontrol grubunda sırası ile % 0,9 ve % 1,7 idi. Vitamin B12 vitamini eksikliği ve buna bağlı anemi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,93$ ve $0,64$) (Tablo 4.6).

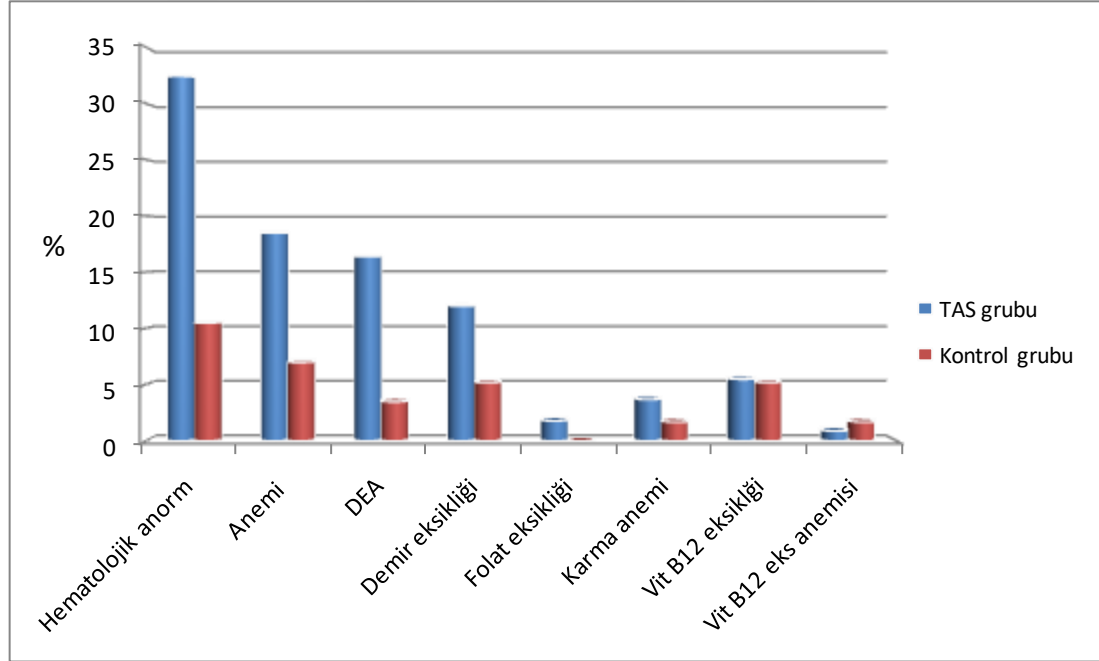
Aftöz stomatitli hastalardan 2'sinde folik asit eksikliği mevcutken, sağlıklı çocuklarda folik asit eksikliği saptanmadı. Bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,191$) (Tablo 4.6).

Tekrarlayan aftöz stomatitli 108 hastadan 35'inde (%32,4) herhangi bir hematolojik anormallik saptanırken, kontrol grubunda bu sıklık %10,5 (6/57) bulundu. Aftöz stomatitli grupta hematolojik anormallik, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0,02$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6'de her iki gruptaki hematolojik bulgular özetlenmiştir. Anemi sebeplerinin dağılımı ise Şekil 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.6. Hastaların hematolojik bulguları

		TAS grubu		Kontrol grubu	p
		N	(%)	N (%)	
Hematolojik anormallik		35	(32,4)	6 (10,5)	0,02
Demir eksikliği		13	(12)	3 (5,2)	0,16
Vitamin B12 eksikliği		6	(5,5)	3 (5,2)	0,93
Folat eksikliği		2	(1,8)	-	0,19
Anemi	DEA	15	(16,4)	2 (3,5)	0,037
	Vit B12 eksikliği anemisi	1	(0,9)	1 (1,7)	0,64
	Karma anemi	4	(3,7)	1 (1,7)	0,46



Şekil 4.2. Hastaların hematolojik bulguları

Çalışmaya alınan hastaların MCV değerleri 57 ile 90 fl arasında değişmekle birlikte ortalama MCV değeri $77,3 \pm 6,49$ fl idi. Aftöz stomatitli gruptan 17 hastanın MCV değeri yaşına göre düşükken, yalnızca 1 hastada yaşına göre yüksek olarak saptanmıştı ve hastada vitamin B12 eksikliği mevcuttu. Kontrol grubundaki çocukların 5'inin MCV değeri düşük, geri kalanınki normaldi. Ortalama MCV değeri

ise $77,5 \pm 6,2$ fl idi. İki grup arasında MCV değerleri arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,175$).

Hastalar ve kontrol grubunun beyaz küre değerleri $4500-11200 /\text{mm}^3$ arasında değişmekte olup nötropenisi olan hasta yoktu.

Aftöz stomatitli hasta grubunda boya göre vücut ağırlığı %90'ın altında olan hastalarda vitamin B12 ve folat eksikliği, anemi ve hematolojik anormallik sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Malnutrisyonun hematolojik faktörlere etkisi aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo 4.7. Hastalarda malnutrisyonun hematolojik bulgulara etkisi

	TAS Grubu			Kontrol grubu		
Boya göre VA	<%90	>%90	p	<%90	>%90	p
Hematolojik anormallik	7	28	0,008	2	4	*
Anemi	5	15	0,007	1	3	*
DEA	1	15	0,65	1	1	*
Demir eksikliği	2	11	0,41	1	2	*
Vit B12 eksikliği	4	2	*	0	3	*
Vit B12 eksikliği anemisi	0	1	*	0	1	*
Folat eksikliği	2	0	*	0	0	*
Karma anemi	4	0	*	0	1	*

*Hasta sayısı az olduğu için istatistik yapılamadı.

Çalışmaya alınan hastaların IgA düzeyi 190 ± 22 mg/dl, kontrol grubunun ise $107 \pm 35,5$ mg/dl olup tümünde total IgA değeri yaşa göre normal sınırlarda idi. Hiçbir hastada IgA eksikliği yoktu.

Çölyak hastalığı açısından bakılan serolojik testler 3 hastada pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise tüm hastaların serolojik testleri negatifti. Bu 3 hastanın serolojik sonuçları Tablo 4.8'de görülmektedir.

Tablo 4.8. Hastaların serolojik test sonuçları

	Y.K	S.E	E.S
AGA IgA (RU/ml)	>200	151.8	>200
AGA IgG(RU/ml)	>200	Negatif	>200
AEA IgA(RU/ml)	>200	>200	>200
AEA IgG(RU/ml)	Negatif	Negatif	Negatif
tTGA IgA(RU/ml)	>200	151.8	>200
tTGA IgG(RU/ml)	Negatif	Negatif	Negatif

Hastalardan 3'ünde Çölyak hastalığı açısından bakılan serolojik testler pozitif geldiği için endoskopik yöntemle ince barsak biyopsisi yapıldı ve üçünün biyopsi bulguları da Çölyak hastalığı ile uyumlu geldi.

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte Çölyak hastalığı sıklığı TAS'lı grupta %2,7 idi. Kontrol grubunda hiç çölyak hastasına rastlanmadı, ancak istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0,109).

Tablo 4.9. Hastalardaki Çölyak hastalığı sıklığı

	TAS grubu		Kontrol grubu		p
	N	%	N	%	
Çölyak hastalığı	3	2,7	-	-	0,109

Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların genel özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların özellikleri

	Y.K	S.E	E.S
Yaş, cinsiyet	10 y, Erkek	5,5 y, Kız	9,5 y, Kız
Vücut ağırlığı (%)	80–90	80–90	80–90
Boy (%)	<3	<3	10–25
Ailede TAS	-	+	+
Hemoglobin (g/dl)	9,9	10,8	9,8
MCV (5)	81	67	80
Ferritin (ng/ml)	5	8	6
Vitamin B12 (pg/ml)	312	127	100
Folik asit (ng/ml)	2	10	16

Bu hastalardan biri ağızda yılda yaklaşık 10 kez olan aft nedeni ile hastanemize başvurmuş olan 10 yaşında erkek hasta idi. Hastanın Hb 9.9 g/dl, MCV 81 fl, folik asit ve ferritin seviyeleri düşük, vitamin B12 düzeyi normal idi. İkinci hasta, ağızda son bir yılda 4 kez aft çıkması nedeni ile başvurusunda bakılan Hb: 10.8 g/dl, MCV:67 fl, vitamin B12 ve ferritin düzeyi düşük, folik asit düzeyi normal gelmiş olan 5,5 yaşındaki kız hasta idi. Üçüncü hasta ise 9,5 yaşında kız hasta idi. Son bir yılda 4 kez geçirdiği oral aft nedeni ile başvurduğu, tetkiklerinde Hb:9,8 g/dl MCV:80 fl serum vitamin B12, folik asit ve ferritin değerleri düşüktü (Tablo 4.10).

Çölyak hastalığı tanısı alan üç hastanın ailesi ile telefon görüşmesi yapıldı. Tekrarlayan oral aftların sıklığının glutensiz diyet sonrasında değişiklik gösterip göstermediği sorgulandı. Hastaların tamamında aft sıklığının belirgin derecede azaldığı öğrenildi.

5. TARTIŞMA

Tekrarlayan aftöz stomatit çocukluk çağında en sık görülen ağız mukozası hastalığıdır. Ağız içinde, tekrarlayan, oldukça ağrılı, büyüklüğü değişebilen, genellikle üzeri beyaz bir zarla kaplı lezyonlardır. Oluşturduğu ağrı nedeni ile beslenmeyi bozduğundan önemli bir sağlık sorunudur. Birçok hastaya yalnızca ağrısını dindirmek ve yaşam kalitesini artırmak üzere bölgesel ağrı kesiciler reçete edilmektedir (7).

Tekrarlayan aftöz stomatit oluşumuna yol açan nedenler arasında başta demir eksikliği, vitamin B12 ve folik asit eksikliği gibi hematolojik faktörler olmak üzere, kaygı durumu, hormonal faktörler, tekrarlayıcı travma, sigara, besin allerjisi düşünülmüştür. Fakat çelişkili sonuçlar nedeni ile sebebi henüz net değildir. Ayrıca Behçet hastalığı, Çölyak hastalığı, kollajen doku hastalıkları, siklik nötropeni, PFAPA ve Sweet sendromu gibi birçok sistemik hastalıkla ilişkili olabileceği de bildirilmiştir. Bu nedenle tekrarlayan oral afta ek olarak, genital bölgede aft, üveit, konjonktivit, artrit, ateş ve lenfadenopati varlığında bu hastalıkların ayırıcı tanısının yapılması önem taşımaktadır (12).

Tekrarlayan aftöz stomatitin epidemiyolojisinde kadın cinsiyetin baskınlığı bildirilmesine rağmen bazı yayınlarda cinsiyet farklılığı saptanmamıştır (3,9,10,13,27). Çalışmamızda TAS'lı hastaların kız/erkek oranı 1,29 idi. Cinsiyet açısından iki grup arasında fark bulunmadı.

Tekrarlayan aftöz stomatitin görülme sıklığı 10-16 yaşları arasında artmaktadır (9,10). Bizim çalışmamızda ise aftöz stomatitli çocukların başvurularının 2-5 ve 10-16 yaşlar arasında arttığı görülmüş, yaş ortalaması 6,8 yıl olarak bulunmuştur. Yaş ortalamasının yayınlara göre daha düşük olmasının sebebi, başvuruların en sık nedeni olan ağrının ileri yaşlarda yaşam kalitesini ve beslenmeyi daha az bozmasına bağlı büyük çocukların hastaneye daha az başvurması ve daha büyük yaştaki çocukların pediatri yerine kulak burun boğaz ve dermatoloji polikliniklerine yönelmesi olabilir.

Aftöz stomatitli çocukları malnutrisyon ve boy kısalığı açısından değerlendiren bir çalışma bulunmamakla birlikte, vücut kitle indeksini karşılaştırılan

bir çalışmada 32 TAS hastası ve 29 sağlıklı birey arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir (3). Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak TAS ve kontrol grubu arasında malnutrisyon ve boy kısalığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ailesinde aftöz stomatit olan çocuklarda TAS görülme sıklığı arttığını bildiren birçok çalışma mevcuttur. Tekrarlayan aftöz stomatit geçiren hastaların ailelerinde TAS görülme sıklığı, yapılmış çalışmalarda %42-53,1 arasında değişmektedir (3,12,13). Otuz iki TAS hastası ve 29 sağlıklı bireyi kapsayan bir çalışmada, TAS hastalarının %53,1'inin ailesinde aftöz stomatit öyküsü varken, kontrol grubunda bu oran %13,8 bulunmuş, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve genetik faktörlerin TAS için kolaylaştırıcı rol oynayabileceği belirtilmiştir (13). Çalışmamızda, literatüre benzer olarak akrabalarında tekrarlayan aftöz stomatit olan hastaların oranı %40,7 iken, anne veya babasında tekrarlayan aftöz stomatit öyküsü olanların oranı %34,2 bulundu. Aftlı çocukların aile öyküsü pozitifliği sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,01$). Ayrıca TAS'lı çocuklarda ailede aft öyküsü sıklığının 9 kat arttığı görüldü ($OR=9.109$, $p<0,01$) (%95 CI=3,07-26,9). Bu nedenle TAS etyolojisinde genetik faktörlerin rol oynayabileceği, aile öyküsünün TAS gelişmesinde kolaylaştırıcı bir faktör olabileceği düşünüldü.

Ailesinde TAS görülen kişilerde aftların daha erken yaşta ortaya çıktığı ve bir yılda geçirilen aftöz stomatit sayısının daha fazla olduğu bildirilmiştir (38). Bizim çalışmamızda da benzer olarak aile öyküsünde TAS olan çocukların yaş ortalaması anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,01$), fakat bir yılda çıkan aft sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Verilerimiz aile öyküsünün TAS gelişmesini öngörmeye önemli bir faktör olduğunu, ayrıca ailesinde TAS olan çocuklarda oral aftların daha erken yaşta ortaya çıktığını desteklemektedir.

Erişkinlerde tekrarlayan aftöz stomatit etyolojisinde hematolojik faktörlerin etkisine yönelik birçok çalışma yapılmasına rağmen çocuklara yönelik az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Compilato ve ark. (3) 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada 32 erişkin TAS hastası ile 29 sağlıklı erişkinin karşılaştırılmasında, demir eksikliği, vitamin B12 ve folik asit eksikliğinden oluşan hematolojik anormallikler TAS hastalarında %52, sağlıklı erişkinlerde %7 saptanmış TAS'lı grupta hematolojik

anormallik sıklığında anlamlı yükseklik olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hematolojik anormallik varlığı TAS grubunun %32,4'ünde, kontrol grubunun %10,5'inde görülmüştür. Aftöz stomatitli grupta hematolojik anormallik kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgu TAS etyolojisinde hematolojik faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Tablo 5.1'de TAS hastalarında hematolojik bulgu sıklığını bildiren diğer çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 5.1. Aftöz stomatitli hastalarda hematolojik anormallik (demir eksikliği, folat ve vitamin B12 eksikliği) sıklığını bildiren çalışmalar

Yazar	Çalışma yılı	Hasta sayısı	Hematolojik anormallik sıklığı (%)	Kaynak no
Wray ve ark.	1975	130	17,7	(92)
Wray ve ark.	1978	330	14,2	(93)
Rogers ve ark.	1986	102	39,2	(6)
Barnadas ve ark.	1977	80	26,2	(79)
Burgan ve ark.	2006	143	37,8	(94)
Compilato ve ark.	2010	32	56,2	(3)
Bizim çalışmamız	2012	108	32,4	

Etiyolojide anemiye araştıran birçok çelişkili çalışma mevcuttur. Bir yayında TAS hastaları arasında anemi sıklığı %34,4 olarak bildirilmiş ve bu oran kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (3). Burgan ve ark.(94) yaptıkları 7 yıllık bir çalışmada 143 TAS hastasının %14'ünde anemi saptamış ve bu oranın kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu yayınlara benzer olarak bizim çalışmamızda TAS'lı hastaların %18,5'inde anemi görülmüş ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Tekrarlayan aftöz stomatitin sebebi olarak demir eksikliği en çok suçlanan faktörlerden biridir. Bu konuda yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen fikir birliği sağlanamamıştır. Field ve ark.(2) 7-16 yaş arasındaki 100 TAS hastası çocukta yaptıkları bir çalışmada demir eksikliği anemisi sıklığını %5, anemi olmadan demir eksikliği sıklığını %13 bulmuşlardır. Porter ve ark. (5) 144 TAS hastası ve aft dışı ağız lezyonu olan 75 hastada serum ferritin düzeylerini karşılaştırmış ve TAS'lı grubun %11,6'sında demir depolarında azalma saptamışlardır. Bu oran aft dışı lezyonu olan grupta %4,9 olarak bulunmuş ve aralarındaki farkın anlamlı olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, TAS hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun ferritin düzeyleri karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (24). Compilato ve ark.'nın (3) 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada ise, TAS hastaların %34,4'ünde serum demir düzeyi, %40,6'sında ise ferritin düzeyi düşük bulunmuş, her iki eksiklik de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda anemi olmadan demir eksikliği sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte demir eksikliği anemisi sıklığı TAS grubunda %16,4 saptanmış olup bu oran kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Bu bilgiler ışığında TAS'lı hastaların demir eksikliği anemisi açısından tetkik edilmeleri gerektiği düşünülmüştür.

Vitamin B12 eksikliğinin TAS etiyolojisindeki yeri pek çok araştırmacı için merak konusu olmuştur. Volkov ve ark. (27) 2009 yılında yayınladıkları çift kör çalışmalarında, vitamin B12 düzeyi normal olan 58 TAS hastasının 32'sine vitamin B12 tedavisi, 26'sına ilaca benzeyen madde verilmiş, tedavi verilen grupta aftöz lezyon sayısının ve buna bağlı ağrının anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca 2010 yılında yayınlanan başka bir çalışmada yılda en az 3 kez oral aft geçiren 100 hastanın aldıkları gıdalar içerik açısından incelenmiş ve bu grupta vitamin B12 ve folik asit alımının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada diyetle vitamin B12 ve folik asit alımının artırılmayla aftöz lezyonların sayısının ve iyileşme sürecinin kısaltılabileceği öne sürülmüştür (95). Benzer olarak tekrarlayan aftöz stomatit nedeniyle hastaneye başvuran ve tetkiklerinde vitamin B12 eksikliği saptanan 3 hastanın aftöz lezyonlarının yalnızca yerine koyma tedavisi ile tamamen iyileştiği ve 8 aylık izlem süresince aftların tekrarlamadığı belirtilmiştir.

(96). Bu çalışmaların aksine Görpelioğlu ve ark.(24), yaptıkları çalışmada TAS ve kontrol grubu ile arasında vitamin B12 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da, vitamin B12 eksikliği ve vitamin B12 eksikliği anemisi sıklığı açısından TAS hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Folik asit eksikliği pek çok çalışmada TAS etyolojisinde suçlanmıştır. Yapılan bir çalışmada TAS'lı hastalarda folat eksikliği sıklığı %18,8 bulunmuş iken, kontrol grubunda hiç folat eksikliğine rastlanmamıştır (3). Başka bir çalışmada ise buna zıt olarak TAS hastaları ve kontrol grubu arasında folat eksikliği sıklığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (24). Bizim çalışmamızda TAS 'lı grupta 2 hastada (%1,8) folat eksikliği mevcutken, kontrol grubunda folat eksikliğine rastlanmamıştır. Bu açıdan iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte çalışmamızda malnutrisyonu olan TAS'lı çocuklarda hematolojik anormallik, anemi, vitamin B12 ve folat eksikliğinin anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,01$). Ayrıca malnutrisyon varlığı ile hematolojik anormallik ve anemi varlığı ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki mevcuttur (sırasıyla $r=0,25$, $r=0,28$). Malnutrisyonu olan TAS'lı çocuklarda hematolojik anormallik sıklığı 5,8 kat fazla bulunmuştur (OR:5,81 %95 CI:1,4-24,1). Bu nedenle TAS'a malnutrisyon eşlik ediyorsa hematolojik anormalliklerin önemi daha da artıyor gibi görünmektedir.

Yapılan çalışmaların bulgularının bu derece farklı olması, incelenen hastaların genetik özelliklerinin, diyet alışkanlıklarının ve sosyoekonomik düzeyin farklı olması veya TAS'ın multifaktoriyel bir etiyolojiye sahip olması ile açıklanabilir. Bu konuda daha geniş bir kitleyi kapsayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tekrarlayan aftöz stomatitin inflamatuvar barsak hastalığı, Sweet sendromu, Behçet hastalığı, Çölyak hastalığı gibi birçok sistemik hastalığa eşlik ettiği ve bu lezyonların bahsedilen hastalıkların ilk bulgusu olabildiği bilinmektedir. Çölyak hastalığının atipik formlarının başka bir bulgu vermeden, yalnızca aftöz lezyonlarla kendini gösterebileceği belirtilmektedir (17).

Aydemir ve ark.(97), 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada tekrarlayan aftöz stomatit öyküsü olan 41 hasta ve 49 sağlıklı erişkinden oluşan kontrol grubunda

antigliadin IgG, antiigliadin IgA, antiendomisyum antikor seviyeleri ve duodenumun distal kesiminden alınan biyopsiler incelenmiştir. Aftöz stomatitli 41 olgunun ikisinde (%4.8) ÇH saptanmış ve genel topluma oranla daha yüksek sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir.

Ülkemizde 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada ağız mukozası hastalığı açısından değerlendirilen 82 çölyak hastası ve 110 sağlıklı birey arasında tekrarlayan aftöz stomatit sıklığı açısından fark olmadığı bildirilmiştir (98). Benzer olarak başka bir çalışmada da, TAS sıklığı açısından çölyak hastaları ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (99).

Başka bir çalışmada ise 72 çölyak hastası ve 162 sağlıklı bireyde ağız mukozası değerlendirilmiş, TAS sıklığı çölyak hastalarında %33,3 iken, sağlıklı bireylerde %23,4 bulunmuş, aftöz lezyon sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çölyak hastalığı ve TAS'ı olan bireylerin 1/3'ünün glutensiz diyetten fayda gördüğü belirtilmiştir (100).

Yılda en az 3 kez oral aft geçiren 247 hastanın serolojik yöntemlerle Çölyak hastalığı açısından tarandığı İran'da yapılan bir çalışmada, çölyak serolojisi pozitif gelen hastalara endoskopik yöntemle duodonal biyopsi yapılmış ve ÇH sıklığı %2,83 olarak bulunmuştur. Bu sıklığın genel toplumda görülme sıklığının 3 katı olduğu belirtilerek TAS hastalarının ÇH açısından değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (101).

Bizim çalışmamızda ise 108 aftöz stomatitli hastanın 3'ünde (%2,7) Çölyak hastalığına rastlanırken kontrol grubunda Çölyak hastalığına rastlanmadı. Fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte 2011 yılında, ülkemizde 62 ili kapsayan, 6-17 yaş arasındaki sağlıklı okul çocuklarında Çölyak hastalığı sıklığını belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada ÇH sıklığı 1/212 (%0.47) olarak belirlenmiştir (51). Sağlıklı Türk çocukları için bu çalışma temel alındığında bizim çalışmamızda TAS'lı hastalardaki ÇH sıklığının sağlıklı topluma göre 6 kat daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,01$)(OR: 6,03 %95 IC: 2,37-4, 56). Fakat aynı çalışmada daha önceden tanı almış çölyak hastaları da dâhil edildiğinde sıklığın 1/58 çıktığı belirtilmiştir. Bu açıdan bakıldığında

çalışmamızdaki ÇH görülme oranı, toplumdaki ÇH sıklığı ile benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Çalışmamızda kontrol grubu ile TAS'lı hasta sayısının eşit olmaması iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamasında rol oynuyor olabilir. Bu nedenle çok daha geniş hasta grupları ile prospektif planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu nedenle TAS'ın ÇH'nin ilk bulgusu olabileceği, sessiz çölyak hastalarının erken tanısı için, TAS nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda ÇH'nin göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmüştür.

Çölyak hastalığının birçok hematolojik bulgu ile ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Bazı Çölyak hastalarının tanı olmadan daha önce anemi, demir eksikliği, vitamin B12 ve folik asit düşüklüğü nedeni ile tedavi aldıkları görülmektedir. Yeni tanı almış Çölyak hastalarında anemi sıklığı %12 ila %69 arasında değişmektedir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda ÇH sıklığı %8,7'e kadar çıkmaktadır. Vitamin B12 eksikliğinin ÇH'da yaygınlığı ise % 8–41 arasında değişmektedir (102). Bu nedenle TAS ile başvuran bir çocukta özellikle hemalojik bir bozuklukla karşılaşıldığında Çölyak hastalığının mutlaka akla gelmesi ve tetkik edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

.

Sonuç olarak bu çalışma ile tekrarlayan aftöz stomatit gelişmesinde aile öyküsünün önemli olduğu, buna ek olarak TAS'lı hastalarda demir eksikliği anemisi sıklığında artış olduğu görülmüştür. Ayrıca TAS'lı hastalarda ÇH sıklığının sağlıklı Türk çocuklarına göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu veriler TAS'lı çocukları değerlendirirken hematolojik faktörlerin önemini vurgulamakla birlikte, aftöz stomatitin ÇH'nin ilk bulgusu olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda TAS'lı 108 hastanın yaşları 0,75 ile 17 yaş (ort $6.85 \pm 4,7$ yıl) arasında değişiyordu. Hastaların %56,5'i kız olup, kız erkek oranı 1,29 idi.
2. Kontrol grubundaki sağlıklı 57 çocuğun yaş ortalaması $4,42 \pm 0,4$ yıl olmakla birlikte %63'ü erkek, %37'si kız idi.
3. Aftöz stomatitli 108 hastanın 10'unda (%9,2) boya göre vücut ağırlığı %80–89 aralığında idi. Kontrol grubunda ise bu sıklık %7 olarak tespit edildi. İki grup arasında malnutrisyon sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,623$).
4. Aftöz stomatitli hastalardan 4'ünün (% 3,7) boyunun standart sapması - 2'nin altında idi. Kontrol grubunda boy kısalığı olan hastaya rastlanmamakla birlikte gruplar arasında boy kısalığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,214$).
5. Aftöz stomatitli hastaların 44'ünün (%40,7) akrabalarında tekrarlayan aftöz stomatit mevcuttu. Bu hastalardan anne veya babasında tekrarlayan aftöz stomatit öyküsü olanların sayısı 37 (%34,2) idi. Kontrol grubundaki çocukların ise %7'sinin (4/57) ailesinde aftöz stomatit mevcuttu. Ailede TAS öyküsü aftöz stomatitli çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<001$).
6. Tekrarlayan aftöz stomatitli hastaların ailelerinde TAS görülme sıklığının, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 9 kat fazla olduğu tespit edildi (Odds ratio:9,109) (%95 CI=3,07-26,9).
7. Hastalardan 16'sının (%14,8) anne babası arasında akrabalık mevcutken kontrol grubunda bu oran %12,3 idi. İki grup arasında anne baba arasında akrabalık açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,44$).

8. Tekrarlayan aftöz stomatitli çocuklardan ailesinde TAS öyküsü olanların yaş ortalaması 5,9 yıl iken TAS öyküsü olmayanların yaş ortalaması 7,4 yıl bulundu. Ailesinde TAS olan çocukların yaş ortalaması, olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,004$).
9. Tekrarlayan aftöz stomatit açısından aile hikâyesi olanların ortalama aft sayısı 4,5 iken olmayanlarda 3,5 olarak bulundu. Ailede aftöz stomatit varlığı ile bir yılda geçirilen aft sayısı arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,64$).
10. Tekrarlayan aftöz stomatitli 108 hastadan 35'inde (%32,4) herhangi bir hematolojik anormallik saptanırken, kontrol grubunda bu sıklık %10,5 (6/57) bulundu. Aftöz stomatitli grupta hematolojik anormallik, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0,02$).
11. Tekrarlayan aftöz stomatitli hastalardaki anemi sıklığı %18,5 (20/108) bulundu. Kontrol grubundaki çocukların % 7'sinde (4/57) anemi görüldü. Anemi açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$).
12. Demir eksikliği anemisi sıklığı, aftöz stomatit ve kontrol grubunda sırasıyla %16,4 ve %3,5 olarak saptandı. TAS'lı çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı yüksek bulundu ($p=0,037$).
13. Demir eksikliği, aftöz stomatitli hastaların 10'unda (%12), kontrol grubunda ise 3'ünde (%5,2) görüldü. Demir eksikliği açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,16$).
14. Vitamin B12 eksikliği, TAS'lı hastaların % 5,5 'unda, kontrol grubunun %5,2'sinde (3 hasta) görüldü. Vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi sıklığı ise TAS ve kontrol grubunda sırası ile %0,9 ve %1,7 olarak saptandı. Vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı anemi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Hepsi için $p>0,05$).

15. Aftöz stomatitli hastalardan 2'sinde folik asit eksikliği saptandı, sağlıklı çocuklarda folik asit eksikliği saptanmadı. Bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,191$).
16. Malnutrisyonu olan çocuklarda hematolojik anormallik sıklığı, olmayanlara göre 5,8 kat daha fazla bulundu ($p:0,008$ OR:5,81 %95 CI:1,4–24,1)
17. Malnutrisyonu olan çocuklarda anemi sıklığı, olmayanlara göre daha fazla bulundu ($p:0,007$).
18. Aftlı çocuklarda malnutrisyon varlığı ile hematolojik anormallik, anemi sıklığı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,25$ $r=0,28$ $p<0,05$)
19. Çölyak hastalığı sıklığı TAS'lı grupta %2,7 idi. Kontrol grubunda ise çölyak hastasına rastlanmadı ($p=0,109$).
20. Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların tamamında aft sıklığının glutensiz diyet sonrasında belirgin derecede azaldığı öğrenildi.

7. KAYNAKLAR

1. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9:306-21
2. Field EA, Rotter E, Speechley JA, Tyldesley WR. Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphthous ulceration. Br Dent J 1987; 163:19-22
3. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:667-73
4. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16:66-7
5. Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 66:41-4
6. Rogers RS, Hutton KP. Screening for haematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. Australas J Dermatol 1986; 27:98-103
7. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 81:141-7
8. Pongissawaranun W, Laohapand P. Epidemiologic study on recurrent aphthous stomatitis in a Thai dental patient population. Community Dent Oral Epidemiol 1991; 19:52-3

9. Cicek Y, Canakci V, Ozgoz M, Ertas U, Canakci E. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *J Public Health Dent* 2004; 64:151-6
10. Wilhelmsen NS, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Miziara ID. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75:426-31
11. Stanley HR. Aphthous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33:407-16
12. Vucicevic Boras V, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Aust Dent J* 2007; 52:10-5
13. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006; 27:229-32
14. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:21-7
15. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134:200-7
16. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:949-62
17. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Hayrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33:221-34
18. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:500-8

19. Rogers RS. Complex aphthosis. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:311-6
20. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39:358-60
21. Ship, II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33:400-6
22. Ship, II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 44:837-44
23. Jaber L, Weinberger A, Klein T, Yaniv I, Mukamel M. Close association of HLA-B52 and HLA-B44 antigens in Israeli Arab adolescents with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:184-7
24. Görpelioğlu C, Silsüpür G, Erdal E. Rekürren aftöz stomatitli hastalarda serum çinko, ferritin, vitamin B12 düzeyleri ve psikolojik testlerin değerlendirilmesi. *Dermatose* 2006; 2:116-9
25. Olson JA, Feinberg I, Silverman S, Jr., Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54:517-20
26. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33:872-7
27. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009; 22:9-16
28. Aras N, Baykal K, Gür A. Rekürrent aftöz stomatit etyopatogenezi ve tedavisinde serum vitamin B12, ferritin ve folat düzeyleri. *T Klin Dermatoloji* 1993; 3:72-4
29. Gonul M, Gul U, Cakmak SK, Kilic A. The role of the diet in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Eur J Dermatol* 2007; 17:97-8

30. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6:573-7
31. Porter SR, Leao JC. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:295-306
32. Pedersen A. Recurrent aphthous ulceration: virological and immunological aspects. *APMIS Suppl* 1993; 37:1-37
33. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:64-8
34. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80
35. Lehner T. Oral ulceration and Behcet's syndrome. *Gut* 1977; 18:491-511
36. Biagi F, Corazza GR. Clinical features of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34:225-8
37. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110:43-6
38. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 2008; 37:319-23
39. Kurtaran H, Karadag A, Catal F, Aktas D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turk J Pediatr* 2004; 46:354-6
40. Peridis S, Pilgrim G, Koudounnakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:1203-8
41. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:34

42. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12:1-21
43. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent* 2002; 50:157-66
44. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:1019-26
45. Edres MA, Scully C, Gelbier M. Use of proprietary agents to relieve recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1997; 182:144-6
46. Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak S, Livneh A. Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:459-61
47. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001; 120:1526-40
48. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42:34-42
49. Walker-Smith JA. Management of infantile gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1990; 65:917-8
50. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128:57-67
51. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1512-7

52. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, Aktas E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:689-91
53. Altuntas B, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease in Turkish short-statured children and the value of antigliadin antibody in diagnosis. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40:457-60
54. Demirceken FG, Kansu A, Kuloglu Z, Girgin N, Guriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19:14-21
55. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1479-84
56. Gursoy S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:508-11
57. de Ritis G, Auricchio S, Jones HW, Lew EJ, Bernardin JE, Kasarda DD. In vitro (organ culture) studies of the toxicity of specific A-gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 1988; 94:41-9
58. Ciclitira PJ, Evans DJ, Fagg NL, Lennox ES, Dowling RH. Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patients. *Clin Sci (Lond)* 1984; 66:357-64
59. Falth-Magnusson K, Magnusson KE. Elevated levels of serum antibodies to the lectin wheat germ agglutinin in celiac children lend support to the gluten-lectin theory of celiac disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:98-102
60. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, Le Deist F, Schmitz J, Cerf-Bensussan N. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut* 1993; 34:208-14

61. Maki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. *Gut* 1991; 32:1412-4
62. Savilahti E, Arato A, Verkasalo M. Intestinal gamma/delta receptor-bearing T lymphocytes in celiac disease and inflammatory bowel diseases in children. Constant increase in celiac disease. *Pediatr Res* 1990; 28:579-81
63. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 1993; 178:187-96
64. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102:330-54
65. Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet* 1957; 273:876-7
66. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:368-72
67. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:29-35
68. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128:68-73
69. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2099-102
70. Tyldesley WR. Recurrent oral ulceration and coeliac disease. A review. *Br Dent J* 1981; 151:81-3

71. Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, et al. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Dig Liver Dis* 2008; 40:104-7
72. Catassi C, Fabiani E. The spectrum of coeliac disease in children. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:485-507
73. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34:150-1
74. Kennedy NP, Feighery C. Clinical features of coeliac disease today. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:373-80
75. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:10-4
76. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:153-6
77. Wilson FA, Dietschy JM. Differential diagnostic approach to clinical problems of malabsorption. *Gastroenterology* 1971; 61:911-31
78. Schuppan D, Hahn EG. IgA anti-tissue transglutaminase: setting the stage for coeliac disease screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:635-7
79. Barnadas MA, Remacha A, Condomines J, de Moragas JM. Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae. *Med Clin* 1997; 109:85-7
80. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004; 49:546-50
81. Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut* 1994; 35:776-8

82. Troncone R, Maurano F, Rossi M, Micillo M, Greco L, Auricchio R, et al. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr* 1999; 134:166-71
83. Schuppan D, Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, et al. Identification of the autoantigen of celiac disease. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 859:121-6
84. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994; 95:78-82
85. Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, Ayesta A, Sojo A, Maruri N, et al. Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:571-4
86. Bode S, Weile B, Krasilnikoff PA, Gudmand-Hoyer E. The diagnostic value of the gliadin antibody test in celiac disease in children: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:260-4
87. Biagi F, Luinetti O, Campanella J, Klersy C, Zambelli C, Villanacci V, et al. Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease? *J Clin Pathol* 2004; 57:835-9
88. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. 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* 2005; 40:1-19
89. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:413-24
90. Bona G, Marinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Horm Res* 2002; 57:63-5

91. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128:121-7
92. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hutcheon AW, Dagg JH. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. *Br Med J* 1975; 2:490-3
93. Wray D, Ferguson MM, Hutcheon WA, Dagg JH. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J Oral Pathol* 1978; 7:418-23
94. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. *Saudi Med J* 2006; 27:381-4
95. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010; 39:420-3
96. Volkov I, Rudoy I, Abu-Rabia U, Masalha T, Masalha R. Case report: Recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B12 treatment. *Can Fam Physician* 2005; 51:844-5
97. Aydemir S, Tekin NS, Aktunc E, Numanoglu G, Ustundag Y. Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15:192-5
98. Bolgul S, Arslanoğlu Z, Tumen E, Yavuz I, Celenk S, Atakul F. Significance of oral symptoms in early diagnosis and treatment of celiac disease. *Turkiye Klinikleri* 2009; 29:599-604
99. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94:474-8
100. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angio F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2006; 95:203-7

101. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F, et al. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:44
102. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109:412-21

