

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**  
**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**HEMOFİLİ HASTALARININ AĞIZ BULGULARININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Gülin ACAR**

**Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı**  
**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2023**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**HEMOFİLİ HASTALARININ AĞIZ BULGULARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Gülin ACAR**

**Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Alper AKTAŞ**

**ANKARA  
2023**

## KABUL VE ONAY

14/02/2023

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına

Dt Gülin ACAR'ın 14/02/2023 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında “**Hemofili Hastalarının Oral Bulgularının Değerlendirilmesi**” başlıklı çalışması jürimiz tarafından Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Metin ŞENÇİMEN

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Alper AKTAŞ

Üye : Doç. Dr. Mustafa Y. Saysel

ONAY: Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tülin TANER

Dekan

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü/Dekanlık tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

14 / 02 / 2023

Gülin ACAR

i

<sup>i4</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

## **ETİK BEYAN**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Alper AKTAŞ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dt. Gülin ACAR

## TEŞEKKÜR

Eğitim ve tez dönemim boyunca sabır ve anlayışını esirgemeyen, her konuda bilgisi ve tecrübesi ile bana yeni ufuklar açan, tüm ameliyatlarına keyifle girdiğim ve her vakada bana yeni bilgiler katan, bundan sonraki mesleki hayatımda da bana yol göstermesini umduğum değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Alper AKTAŞ'a,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren desteğini her alanda hissettiğim, tanımaktan ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, benim için bir abla olan sayın Dr. Selen ADILOĞLU'na,

Bilgi ve tecrübelerinden çok faydalandığım aynı zamanda bir aile olduğumuzu hissettiğim ve hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen çok sevgili Hacettepe Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalındaki kıymetli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimize aynı gün başlayıp bütün zorlukları birlikte göğüslediğimiz, bilgi ve becerileri ile takdir ettiğim sevgili kıdemdaşlarım Dt. Turhan BIÇKI ve Dt. İlgin ARI'ya,

Desteklerini her zaman hissettiğim, beraber ameliyat yapmaktan keyif aldığım ve birlikte birçok güzel anı biriktirdiğimiz Dt. Sarper TAN, Dt. Görkem TAŞKIRAN, Dt. Uğur Baran GÖZ ve Dt. Aydın Onur GERÇEK'e,

Yardım ve desteklerini her daim hissettiğim, bana her konuda güvenebileceğim birer abi olan Dr. Taha ÖZER ve sevgili Mustafa MERT'e,

Lisans eğitimimin ilk gününden itibaren yanımda olan, beni her konuda destekleyen ve cesaret veren, çok uzaklardan yardımına koşan kadim dostum Dt. Büşra ŞİŞ ARDA'ya,

Bütün bu süreçte yanımda olan, beni anlayan ve dinleyen, benimle mutlu olup benimle birlikte üzülen, her daim dostluğunu ve sevgisini hissettiğim çok kıymetli arkadaşım Edanur BOZKURTLU'ya,

Hayatım boyunca desteklerini hissettiğim, fedakarlıklarını ödeyemeyeceğim biricik ailem Ülkü ACAR, Ahmet ACAR ve biricik kardeşim Mert ACAR'a

Tüm kalbimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dt. Gülin ACAR**

**Ankara, 2023**

## ÖZET

**Acar G. Hemofili Hastalarının Ağız Bulgularının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.** Bu çalışmada, şiddetli hemofili A ve B tanısı konulmuş hastaların oral hijyen alışkanlıklarını ve dişeti kanama durumlarını farklı indeksler kullanarak değerlendirmek, ayrıca hemofili hastalığının çene kemiklerine olan etkisini rezorbsiyon ve kemik mineral yoğunluğu açısından kontrol grubu ile karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmaya 48 şiddetli tip hemofili A ve B hastası birey ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu rastgele seçilen 49 kontrol grubu birey karşılaştırma yapmak amacıyla dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bütün bireylerin oral hijyen durumları; Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi ve DMFT indeksi kullanılarak, inflamasyon ve dişeti kanama değerleri ise Gingival İndeks ve Dişeti Kanama Zamanı İndeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bireylerin kemik rezorbsiyon miktarları panoramik radyografiler üzerinden hesaplanan Panoramik Mandibular İndeks, Mental İndeks ve Alveolar Kret Oranı üzerinden, kemik mineral yoğunlukları ise kondil, angulus ve premolar bölgeden alınan kesitler üzerinde ölçülen Fraktal Boyut değerleri kullanılarak değerlendirilmiş, bütün değerler kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak, DMFT skorları hariç, ölçülen diğer bütün parametrelerde hemofili A ve B hastası bireylerin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Sonuç olarak, özellikle şiddetli tip hemofili A ve B hastası bireylerin oral hijyen ve kanamaya eğilim durumlarının sağlıklı popülasyona göre oldukça kötü olması nedeniyle hastalar ve aileleri bu durum hakkında bilgilendirilmeli, eğitilmeli ve diş hekimi kontrolleri ile ağız bakım prosedürleri sıklaştırılmalıdır. Sağlıklı popülasyona göre kemik rezorbsiyon miktarlarının yüksek ve kemik mineral yoğunluklarının düşük olması nedeniyle de hem hematologların hem de bu hastalarda ağız içi cerrahi prosedürleri planlayan diş hekimlerinin ve/veya çene cerrahlarının bu konu hakkında aydınlatılmaları gereklidir. Oral cerrahi prosedürler planlanıyorsa rezorbsiyon miktarı ve mineral yoğunluklarının farklılığı göz önünde bulundurulmalı, gerekli önlemler alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili, Oral Hijyen, Kemik Yoğunluğu, Alveolar Kemik kaybı

## ABSTRACT

**Acar G. Evaluation of Oral Findings of Hemophilia Patients. Hacettepe University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Specialization Thesis, Ankara, 2023.** This study aimed to evaluate the oral hygiene habits and gingival bleeding status of patients diagnosed with severe hemophilia A and B using different indices and to compare the effect of hemophilia on jaw bones in terms of resorption and bone mineral density with the control group. In this study, 48 individuals with severe type A and B hemophilia and 49 age- and sex-matched randomly selected control subjects were included for comparison. The oral hygiene status of all individuals included in the study was evaluated using the Simplified Oral Hygiene Index and DMFT index, and inflammation and gingival bleeding values were evaluated using the Gingival Index and Gingival Bleeding Time Index. The amount of bone resorption was evaluated using the Panoramic Mandibular Index, Mental Index, and Alveolar Crest Ratio calculated on panoramic radiographs, and bone mineral density was evaluated using Fractal Dimension values measured on sections taken from the condyle, angulus, and premolar region, and all values were compared with the control group. Statistically, except for DMFT scores, the values of individuals with hemophilia A and B were significantly different from the control group in all other parameters measured. In conclusion, since the oral hygiene scores and the bleeding tendency of individuals with severe type hemophilia A and B are significantly higher than the healthy population, patients and their families should be informed and educated about this situation and dental visits and oral care procedures should be increased. Both hematologists, dentists, and/or maxillofacial surgeons planning oral surgical procedures in these patients should be enlightened about this issue since the amount of bone resorption is high and bone mineral density is low compared to the healthy population. If oral surgical procedures are planned, the difference in the amount of resorption and mineral densities should be taken into consideration and necessary precautions should be taken.

**Key Words:** Hemophilia, Oral Hygiene, Bone Density, Alveolar Bone loss



## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY</b>	<b>iii</b>
<b>ETİK BEYAN</b>	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>viii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ix</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>xi</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>xiii</b>
<b>TABLolar</b>	<b>xiv</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Normal Hemostaz ve Koagülasyon Mekanizması	3
2.1.1. Primer Hemostaz	3
2.1.2. Sekonder Hemostaz	5
2.1.3. Pıhtılaşma Mekanizması	6
2.2. Kanama Bozuklukları	9
2.2.1. Vasküler ve Trombosit Anormalliklerinin Neden Olduğu Kanama Bozuklukları	10
2.2.2. Koagülasyon Bozuklukları	14
2.3. Herediter Koagülasyon Bozukluklarının Tedavi Protokolü	23
2.4. Hemofili Hastalarında Görülen Oral Bulgular	39
2.4.1. Oral Hijyen	40
2.4.2. Dişeti Kanaması	41
2.4.3. Temporomandibular Eklem	41
2.4.4. Azalmış Kemik Yoğunluğu	43
2.5. Oral Bulgulara Yönelik Klinik Parametreler	45
2.5.1. Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi (OHI-S)	45
2.5.2. Gingival İndeks (Gİ)	46
2.5.3. Dişeti Kanama Zamanı İndeksi (DEKZİ)	46
2.5.4. DMFT İndeksi	47

2.5.5. Fraktal Analiz (FA)	48
2.5.6. Radyomorfometrik Analizler	50
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>52</b>
3.1. Hasta Grubunun Oluşturulması	52
3.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması	53
3.3. Kaydedilen Veriler	54
3.3.1. Demografik Veriler	54
3.3.2. Hemofili Tipi ve Yüzdesi	54
3.3.3. Ağız İçi Yapılan Ölçümler	54
3.3.4. Panoramik Radyograflar Üzerinde Yapılan Ölçümler	57
3.4. Fraktal Analiz	60
3.5. İstatistiksel Analiz	65
<b>4. BULGULAR</b>	<b>67</b>
4.1. Çalışmaya Katılan Bireylere Ait Veriler	67
4.2. Ağız İçi Muayene Bulguları	67
4.3. Panoramik Radyograf Üzerinden Yapılan Analizler	68
4.4. Fraktal Analiz	69
4.5. Elde Edilen Sonuçların Birbirleri ile Korelasyonları	70
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>75</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>99</b>
<b>7. KAYNAKÇA</b>	<b>102</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>116</b>
Ek-1: Orjinallik Raporu	116

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ADP</b>	Adenozin Difosfat
<b>AFB</b>	Angulus Fraktal Boyut
<b>AKO</b>	Alveolar Kret Oranı
<b>APTT</b>	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>CI-S</b>	Diştaşı İndeksi
<b>DDVAP</b>	Desmopressin
<b>DEKZİ</b>	Dişeti Kanama Zamanı İndeksi
<b>DHF</b>	Dünya Hemofili Derneği
<b>DI-S</b>	Debris İndeksi
<b>DKBD</b>	Dünya Hemofili Kayıt Bildirim Defteri
<b>DMFT</b>	Çürük Eksik Dolgulu Diş Sayısı
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>DXA</b>	Dual x-ışını Absiyometresi
<b>EACA</b>	Epsilon Aminokaproik Asit
<b>FA</b>	Fraktal Analiz
<b>FB</b>	Fraktal Boyut
<b>FII</b>	Protrombin
<b>FIX</b>	Faktör 9
<b>FV</b>	Faktör 5
<b>FVII</b>	Faktör 7
<b>FVIII</b>	Faktör 8
<b>FX</b>	Faktör 10
<b>FXI</b>	Faktör 11
<b>FXII</b>	Faktör 12
<b>FXIII</b>	Faktör 13
<b>Gİ</b>	Gingival İndeks
<b>IV</b>	İntravasküler
<b>KFB</b>	Kondil Fraktal Boyut
<b>Mİ</b>	Mental İndeks
<b>OHI-S</b>	Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi

<b>PFA-100</b>	Trombosit Fonksiyon Analizi 100
<b>PFB</b>	Premolar Fraktal Boyut
<b>PFK</b>	Pıhtılaşma Faktör Konsantresi
<b>PKK</b>	Protrombin Kompleks Konsantreleri
<b>PMİ</b>	Panoramik Mandibular İndeks
<b>PT</b>	Protrombin Zamanı
<b>rFIX</b>	Rekombinant Faktör 9
<b>ROI</b>	Region of İnterest (İlgili Alan)
<b>TDP</b>	Taze Donmuş Plazma
<b>TMB</b>	Temporomandibular Bozukluk
<b>TME</b>	Temporomandibular Eklem
<b>TXA2</b>	Tromboksan A2
<b>VKİ</b>	Vücut Kütle İndeksi

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.1. Hemofili hasta grubundan bir hastanın kaydedilmesi örnek olarak gösterilmiştir	57
3.2. Panoramik radyograftan ölçümlerin yapılması	58
3.3. Mental foramenden geçen ve mandibula alt sınırına dik olan doğru üzerinden Mental İndeks değerini veren kortikal genişliğin ölçülmesi	59
3.4. Panoramik radyograftan ölçümlerin yapılması	60
3.5. Kondil (a) ve ramus (b) bölgesinden Fraktal Analiz için 25x25 piksel boyutunda görüntü kırılması. (c) premolar bölgeden 15x25 boyutunda görüntü kırılması.	62
3.6. Fraktal analiz basamakları	64
3.7. ImageJ yazılımında kutu sayma yöntemi kullanılarak Fraktal Boyut değeri elde edilmesi	64
3.8. Grafikte doğrunun eğimi FB'yi vermektedir ve sağ üst köşede "D" ile gösterilmiştir.	65

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Trombosit/damar duvarı veya pıhtılaşma faktörleri hastalıkları arasındaki klinik farklılıklar	10
2.2. Özet tabloda Trombositopeni nedenleri	12
2.3. Hemofili Düzeyleri.	15
2.4. Şiddetli hemofilisi olan bireylerde kanamaların sıklığı ve yeri	16
2.5. Hemofili A, Hemofili B ve vWH için temel klinik ve laboratuvar bulguları	16
2.6. Von Willebrand Hastalığının sınıflandırılması	21
2.7. Tip 2 vWH'nin alt sınıflaması	21
2.8. Edinilmiş Koagülasyon Bozuklukları	23
2.9. Türk Hematoloji Derneği'nin 2021 yılında yayınladığı kılavuza göre minör ve major cerrahi işlemler	38
2.10. Türk Hematoloji Derneği'nin 2021 kılavuzuna göre Hemofili A/B hastaları için "majör" cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı.	39
2.11. Türk Hematoloji Derneği'nin 2021 kılavuzuna göre Hemofili A/B hastaları için "minör" cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı	39
3.1. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun cinsiyet ve Hemofili özelliklerine göre dağılımı	53
3.2. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş özelliklerine göre dağılımı	53
3.3. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun cinsiyet özelliklerine göre dağılımı	54
3.4. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş özelliklerine göre dağılımı	54
3.5. Debris değerlendirme İndeksi	55
3.6. Diş taşı değerlendirme İndeksi	55
3.7. OHI değerleri	55
3.8. Gİ skorlaması	56
3.9. DEKZİ Değerleri	56
4.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımları ve test değerleri	67
4.2. DMFT değerlerinde ortalamaların Eşitliği için t-testi	67

<b>4.3.</b>	DI-S, CI-S, OHI-S, Gİ, DEKZİ için Mann-Whitney U testi sonuçları	68
<b>4.4.</b>	Mİ değerlerinde ortalamaların eşitliği için t-testi	69
<b>4.5.</b>	AKO değeri için Mann-Whitney U testi	69
<b>4.6.</b>	KFB, AFB, PFB değerleri için Mann-Whitney U testi sonuçları	70
<b>4.7.</b>	KFB, AFB ve PFB için etki büyüklüğü	70
<b>4.8.</b>	Hasta grubu hastalarının ağız içinden yapılan klinik ölçümleri sonuçlarının birbirleri ile korelasyon değerleri	71
<b>4.9.</b>	Kontrol grubundaki hastaların ağız içinden yapılan klinik ölçümleri sonuçlarının birbirleri ile korelasyon değerleri	72
<b>4.10.</b>	Toplam bireylerin radyograf üzerinden yapılan Fraktal Analiz değerleri ile radyomorfometrik analiz değerlerinin birbirleri ile korelasyonları	73
<b>4.11.</b>	Kadın bireyler arasında hasta ve kontrol grubunun Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması	74

## 1. GİRİŞ

Kanama bozuklukları antik çağlardan beri insanlığın sorunu olan ciddi kan hastalıklarıdır ve kanama bozukluğu tanısı konulan hasta sayısı her geçen yıl artmaktadır. Toplumun yaşlanması ile birlikte kanama bozukluğuna sahip birey sayısı da yüksek oranlara ulaşmaktadır.

Kanama bozukluklarından olan hemofili genetik bir hastalıktır. Kanın pıhtılaşması için gereken faktörleri ifade eden genlerdeki genetik mutasyonlardan kaynaklanır. En yaygın tipi olan hemofili A'da hastaların kanında yeterli oranda pıhtılaşma faktörü 8 bulunmaz. Hemofili A'ya göre daha az sıklıkla görülen hemofili B'de ise pıhtılaşma faktörü 9 kanda eksik yeterli düzeyde değildir. Sonuç olarak bu hastalığa sahip hastalarda yeterli pıhtılaşma faktörü bulunmadığından normalden daha uzun süre kanayabilirler [1].

Hemofili hastalığının teşhis ve tedavi süreci çoğunlukla ülkelerin sosyo-ekonomik durumunu yansıtan, dünya çapında büyük farklılıklar gösteren bir süreçtir. Kanama bozukluğu olan bireylerin teşhis ve tedavilerinin yapılabilmesi için hastalık hakkında geniş bilgi birikimi ve yeterli kapasite gereklidir. Bu, sağlık alt yapısı az gelişmiş ülkelerde genellikle eksiktir.

Hemofili gibi nadir görülen kanama bozukluklarının teşhis ve tedavi planlamaları, daha sık görülen hastalıklara odaklanma yönündeki eğilim nedeniyle çoğu sağlık sisteminde yetersiz kalabilmektedir. Hemofilideki bu morbidite ve mortalite verilerinin yetersizliği bu hastalıkla ilişkili sağlık hizmeti planlanmalarını engellemektedir. Bu da henüz teşhisi konulmamış ve tedavi almayan hasta sayısının fazlalığını göstermekte ve hemofili hastalığının ciddiyetini gölgelemektedir [2].

Hemofili hastalığında hayatı tehdit edebilecek kanamalar nedeni ile dış hekimliğinde dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve farkındalık oluşturulmalıdır. Tüm hemofili hastaları arasında %14'ünün ilk teşhisleri ciddi ağız içi kanama sonrası konulmaktadır. Bu nedenle dış hekimlerinin bu hastalık hakkındaki farkındalığını artırmak önemlidir [3]. Bu hastalıkta meydana gelebilecek kanama atakları spontan olarak meydana gelebilecek kadar şiddetli olabilmektedir. Yetersiz ağız hijyeninin de



durumu daha da karmaşık hale getirdiği düşünülmektedir. Bu hasta grubunda dental kaynaklı problemlerde, tedaviler daha karmaşık ve maliyetli olmaktadır. Bu hastaların oral hijyen durumlarını belirlemek, bakım ve tedavi ihtiyaçlarını anlamak, bu hastalık grubundaki bireylerin genel sağlıklarının düzeltilmesi ve hastalık risklerinin azaltılması açısından önem taşımaktadır.

Yıllar içinde geliştirilen tedaviler sayesinde, günümüzde, hemofili hastalığına bireylerin yaşam beklentisi gittikçe yükselmektedir. Bu sayede şiddetli hemofili olan bireyler de dahil olmak üzere hemofili hastaları bireyler de toplumun ortalama yaşam ömrüne sahip olabilmektedir. Hemofilili bireylerin beklenen yaş ortalamalarındaki bu artış nedeniyle de hemofili ile ilişkili komorbid hastalıkların tanınmasının yolu açılmıştır. Özellikle, günümüzde, hemofili hastalarındaki azalmış kemik yoğunluğu ve artan kırık riski yeni çalışmaların odak konusu haline gelmiştir.

Bu çalışmada hemofili hastalarının oral hijyen ve oral kanama durumlarını farklı indeksler kullanarak belirlemek, oral hijyen ile kanama problemleri arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. Bu ilişkinin ortaya konulması sayesinde hastalara daha uygun önerilerde bulunmak, morbiditeyi azaltmak ve diş hekimlerini bilgilendirmek amaçlanmıştır.

Ayrıca çene kemiklerinin mineral yoğunlukları ve rezorbsiyon miktarları da farklı ölçüm metotları kullanılarak incelenmiş, oral cerrahi prosedürlerin gerekliliğinde dikkat edilmesi gereken hususlar ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çene cerrahlarının bu hastalar söz konusu olduğunda daha fazla bilgi birikimlerinin olması ve alınabilecek ek cerrahi önlemler konusunda fikir vermesi amaçlanmıştır.

Literatürde hemofili hastalarının oral hijyen ve kanama durumlarını farklı indeksler ile karşılaştıran, çene kemiklerindeki kemik mineral yoğunluğunun araştırılması ile hemofili hastalarındaki kemik rezorbsiyon oranı hakkında bilgi veren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmanın kolay bir yöntem kullanılarak mevcut kemik durumunu ortaya koyan araştırma şeklinin literatür bilgisi açısından büyük önemi bulunmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Normal Hemostaz ve Koagülasyon Mekanizması

Hemostaz, dolaşımdaki kanı akışkan halde tutan ve daha sonra bir yaralanma meydana geldiğinde kanamayı durdurmak için pıhtı oluşturan, pıhtıyı yaralanma bölgesiyle sınırlayan ve sonunda yara iyileşirken pıhtıyı çözen karmaşık bir fizyolojik süreçtir [4].

Hemostaz sistemleri dengesiz olduğunda, kanama (kontROLSÜZ kanama) veya tromboz (patolojik pıhtılaşma) yaşamı tehdit edebilir. Tek bir plazma prokoagülanının yokluğu, bireyi ömür boyu kronik kanamaya, inflamasyona ve transfüzyon bağımlılığına mahkûm edebilir. Tersine, bir kontrol proteininin yokluğu pıhtılaşmanın kontROLSÜZ ilerlemesine izin verir ve tromboz, felç, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve kardiyovasküler olaylarla sonuçlanır [4].

Hemostaz, kanamayı durdurmak için vazokonstriksiyon, trombosit adezyonu ve agregasyonu ve pıhtılaşma enzim aktivasyonunun etkileşimini içerir.

Hemostazın temel hücresel elemanları; kan damarlarının intima tabakasının vasküler hücreleri, ekstravasküler doku faktörü taşıyan hücreler ve trombositlerdir. Plazma bileşenleri, pıhtılaşma ve fibrinolitik proteinleri ve bunların inhibitörlerini içerir [5].

İn vivo hemostaz üç bölüme ayrılabilir: primer, sekonder ve tersiyer. Primer hemostaz trombositlerin eylemlerini tanımlarken sekonder hemostaz faktör proteinlerinin rol aldığı pıhtılaşma kaskadını temsil eder; tersiyer hemostaz, pıhtılaşma kademesini azaltan, kaçak pıhtılaşmayı kontrol eden ve artık gerekmediğinde bir pıhtıyı çözen fibrinolitik ve antikoagülan sistemleri kapsar [6].

#### 2.1.1. Primer Hemostaz

Primer hemostaz, bir vasküler yaralanmaya veya hasarlı endotel hücrelerinin olağan döküntüsüne ilk tepkidir. Kan damarları ve trombositler rol alır.

Primer hemostazda, trombositlerin yanı sıra, vasküler yaralanma bölgesinde trombosit alımı ve aktivasyonundan sorumlu multimerik proteinler olan kollajen ve vWF (von-Willebrand Faktör)'nin de etkisi vardır.

Damar duvarları yaralandığında, subendotelyal kollajen ve vWF açığa çıkar. Vazokonstriksiyon meydana gelir ve trombositler aktive olur. Aktive olan trombositler yara bölgesine yapışır buna da adezyon denilir, daha sonra granül içeriğini salar ve trombosit tıkaç oluşturmak için diğer trombositlerle birleşir buna da agregasyon denilmektedir [7].

Vazokonstriksiyon ve trombosit tıkaçı oluşumu, damar hasarına ilk, hızlı, kısa süreli yanıtı oluşturur, ancak uzun vadede büyük kanamayı kontrol etmek için tıkaç fibrin ile güçlendirilmelidir [7].

**Trombosit Adezyonu:** Damar duvarının yaralanması ile ekstraselüler matriksin kollajeni açığa çıkar. Hasarlı endotelyal hücrelerin sitoplazmik depolarından vWF serbestleşir ve yaralanma bölgesine yapışır. vWF ile subendotelyumdaki GP (Glikoprotein)'lerden GP Ib-IX-V'e bağlanır. Trombosit ise yüzeyindeki GPIb aracılığı ile bağlanarak trombositin hasarlı endotel hücrelerine adezyonu gerçekleşir. Ayrıca trombosit yüzeyindeki GPIb ile endotelyal P-selektin'e bağlanarak adezyonu destekler [8, 9].

Daha sonra trombositler açığa çıkan subendotelyal kollajen ile etkileşime girer, bu da trombosit aktivasyonuna yol açarak hücre içi kaskadı başlatır. Aktive olan trombositlerin alfa ve dens granülleri salınır [8, 10].

**Trombosit Agregasyonu:** Adezyonun ardından trombositler, vasküler yaralanma bölgelerindeki adenosin difosfat (ADP) ve kollajen gibi agonistler tarafından spesifik bağlantı bölgelerine bağlanarak aktive edilir. Aktive olan trombositlerin hücre içi kalsiyum düzeyleri artar ve depolardan granül içerikleri salınır [11, 12].

Trombosit kalsiyumundaki artış, trombositte bir dizi yapısal ve fonksiyonel değişiklik ile sonuçlanır ve membran fosfolipidlerinden araşidonik asidi serbest bırakan membran fosfolipaz A2 aktivitesini uyarır. Salınan Araşidonik asit,

siklooksijenaz 1 enzimi tarafından bir ara ürün prostaglandin H<sub>2</sub>'ye (PGH<sub>2</sub>) dönüştürülür. PGH<sub>2</sub> ayrıca tromboksan sentaz tarafından tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)'ye metabolize edilir. TXA<sub>2</sub>, trombositlerin güçlü bir aktivatörüdür [12, 13].

Trombosit agregasyonunda yer alan ana adezyon molekülü, membran proteini olan GPIIb/IIIa kompleksidir. GPIIb/IIIa, hem plazma zarında hem de a-granüllerde trombositlerde yüksek yoğunlukta bulunan bir integrin reseptörüdür. Trombositleri aktive eden agonistler GPIIb/IIIa'nın indüklenmesini sağlar. Fibrinojen, bitişik trombositler üzerindeki iki GPIIb/IIIa molekülü arasında bir köprü görevi görür. Fibrinojenin aldığı köprü görevini vWF de alabilir [12-14].

**Sekresyon:** Aktive trombositlerin granüler içeriklerini ortama salmasıdır. Trombositlerin aktivasyonu ile trombositlerdeki mikrofilamentler kasılarak granülleri sıkıştırır. Alfa granüllerin ve lizozomların içerikleri yüzeye bağlı kanaliküler sistemden akarken yoğun granüller içeriklerinin salgılandığı plazma zarına göç eder. Yoğun granüllerin içerikleri primer hemostazı güçlendiren vazokonstriktörler ve trombosit agonistleridir. Alfa granüllerinin içeriğinin çoğu ise sekonder hemostazda yer alan büyük molekülü pıhtılaşma proteinleridir.

Sonuç olarak yaralanmayı takip eden ilk dakika içinde bu trombosit reaksiyonları tarafından üretilen kararsız primer hemostatik tıkaç genellikle kanamanın geçici kontrolünü sağlamak için yeterlidir. ADP ve TXA<sub>2</sub> ile trombosit aktivasyonunun yüksek düzeyde lokalize artışı, endotel hasarı alanını tıkamaya yetecek kadar büyük bir trombosit kütlesi ile sonuçlanır [6, 12, 14].

### 2.1.2. Sekonder Hemostaz

Sekonder hemostaz pıhtılaşma faktörü yolu olarak bilinir ve plazmada bulunan bir dizi pıhtılaşma proteininin bir fibrin pıhtısı oluşturmak üzere aktivasyonunu ifade eder. Primer hemostazda oluşan geçici ve zayıf hemostatik tıkaç fibrin pıhtısı ile sağlamlaşır. Görev alan proteinler pıhtılaşma sırasında aktive olan normalde inaktif halde proenzimler halinde plazmada dolaşırlar [6].

Pıhtılaşma faktörü yolunda, pıhtılaşma kaskadı tarafından protrombinin trombine aktivasyonu, trombositleri daha da aktive etmeye ve trombosit tıkacını destekleyen fibrin matrisini oluşturmaya yardımcı olur [6].

### **2.1.3. Pıhtılaşma Mekanizması**

Pıhtı, her yöne uzanan ve kan hücrelerini, trombositleri ve plazmayı tutan bir fibrin lif ağından oluşur. Fibrin lifleri ayrıca kan damarlarının hasarlı yüzeylerine de yapışır; bu nedenle kan pıhtısı herhangi bir damar açıklığına yapışır ve böylece daha fazla kan kaybını önler [13, 14].

Kan ve dokularda kan pıhtılaşmasına neden olan veya etkileyen 50'den fazla madde bulunmuştur. Bunlardan bazıları pıhtılaşmayı teşvik eden prokoagülanlar iken diğerleri ise pıhtılaşmayı engelleyen antikoagülanlardır. Kanın pıhtılaşp pıhtılaşmayacağı bu iki madde grubu arasındaki dengeye bağlıdır [13].

Kan dolaşımında, normal olarak antikoagülanlar baskındır, bu nedenle kan, kan damarlarında dolaşırken pıhtılaşmaz. Bununla birlikte, bir damar yırtıldığında, doku hasarı alanındaki prokoagülanlar aktive olur ve antikoagülanları geçersiz kılar ve ardından bir pıhtı gelişir [13].

Pıhtılaşma mekanizması temel olarak 3 adımda gerçekleşir; ilk olarak protrombin aktivatörü olarak adlandırılan aktifleşmiş maddelerden oluşan bir kompleksin oluşumu meydana gelir. Bu, damar yırtılmasına veya kanın kendisinde meydana gelen yaralanmaya karşı oluşur. İkinci olarak oluşan protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü katalize eder. Üçüncü olarak trombin fibrinojeni fibrin liflerine dönüştüren bir enzim görevi görür [13].

Pıhtılaşma mekanizmasını ilk adımı olan protrombin aktivatörü oluşumu karmaşık mekanizmalar sonucu oluşmaktadır.

Bu mekanizmalar; damar duvarına ve bitişik dokuya travma, kan travması ya da kanın hasarlı endotelial hücrelerle veya kan damarı dışındaki doku elemanları ile teması sonucu devreye girmektedir. Protrombin aktivatörünün genelde damar duvarına ve çevre dokulara travma ile başlayan dış yolla ya da kanda başlayan iç yolla

oluştugu düşünölmektedir; ancak gerçekte bu iki yol sürekli olarak birbirleri ile etkileşmektedir [6, 13, 15].

Hem dışsal hem de içsel yollarda, kan pıhtılaşma faktörleri adı verilen bir dizi farklı plazma proteini önemli bir rol oynar. Bu proteinlerin çoğu, proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlara dönüştürüldüğünde, enzimatik eylemleri pıhtılaşma sürecinin ardışık, basamaklı reaksiyonlarına neden olur.

Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu Romen rakamlarıyla belirtilmiştir. Faktörün etkinleştirilmiş halini belirtmek için, faktör VIII'in (FVIII) etkinleştirilmiş durumunu belirtmek için faktör VIIa gibi, Romen rakamından sonra küçük "a" harfi eklenir [13, 16].

**Pıhtılaşmayı Başlatmak (Protrombin Aktivatörü Oluşumu) İçin Dışsal Yol:** Protrombin aktivatörünün oluşumunu başlatmak için dışsal yol, kanla temas eden travmatize vasküler duvar veya travmatize ekstrasvasküler dokularla başlar.

İlk olarak travmatize dokudan doku faktörü (veya doku tromboplastini) adı verilen çeşitli faktörlerin bir kompleksi serbestleşir. Bu doku faktörü doku zarlarından gelen fosfolipitler ve lipoprotein kompleksinden oluşur.

Doku faktörü-lipoprotein kompleksi kan pıhtılaşma faktörü VII (FVII) ile kompleks oluşturur ve  $Ca^{+}$  varlığında aktif faktör X (FXa) oluşumu için enzimatik olarak etki eder.

FXa, faktör V (FV) ile birleşerek protrombin aktivatör kompleksini oluşturur. Birkaç saniye içinde  $Ca^{+}$  varlığında protrombin, trombin oluşturur ve pıhtılaşma mekanizması ileride anlatılacak olduğu gibi devam eder.

İlk başta, protrombin aktivatör kompleksindeki FV aktif değildir, ancak pıhtılaşma ve trombin oluşmaya başladığında, trombinin proteolitik etkisi FV'i aktive eder. Bu aktivasyon daha sonra protrombin aktivasyonunun ek bir güçlü hızlandırıcısı olur. Süreç bir kez başladığında trombin, FV aracılığı ile tüm süreci hızlandıran bir pozitif geri besleme etkisine sahiptir [12, 13, 16].

### **Pıhtılaşmayı Başlatmak (Protrombin Aktivatörü Oluşumu) İçin İçsel Yol:**

Protrombin aktivatörünün oluşumunu başlatmak için ve dolayısıyla pıhtılaşmayı başlatmak için ikinci mekanizma, kanda travma veya travmatize bir kan damarı duvarından kanın kollajene maruz kalmasıyla başlar.

İlk olarak kan travması faktör XII (FXII)'nin aktivasyonuna ve trombosit faktörü 3 adı verilen trombosit fosfolipidlerinin salınımına neden olur. Trombosit faktörü 3 sonraki pıhtılaşma reaksiyonlarında rol almaktadır.

Aktive edilen faktör XII (FXII), yüksek moleküler ağırlıklı kininojen ile faktör XI'i (FXI) aktive eder. Bu süreç prekallikrein tarafından hızlandırılır.

Aktive edilen FXI, faktör IX (FIX) aktive eder.

Bundan sonraki adım faktör X (FX)'un aktivasyonudur. Bunun için aktive FIX ile trombosit fosfolipidleri, travmatize trombositlerden trombosit faktörü 3 ve aktive FVIII uyum içerisinde çalışmalıdır. FVIII veya trombosit yetersizliğinde bu adım aksar.

İçsel yoldaki protrombin aktivatörü oluşumundaki son adım dışsal yol ile aynıdır; yani aktive faktör X, FV ve trombosit veya doku fosfolipidleri ile birleşerek protrombin aktivatörü adı verilen kompleksi oluşturur [12, 13, 16].

**Protrombin Aktivatörünün Protrombini Trombine Çevirmesi:** Protrombin aktivatörü, yeterli miktarda iyonik kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) varlığında protrombinin trombine dönüşmesine neden olur. Trombin, fibrinojen moleküllerinin 10 ila 15 saniye içinde fibrin liflerine polimerizasyonuna neden olur.

Bu nedenle, kan pıhtılaşmasına neden olan hız sınırlayıcı faktör, genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur, bu oluşumun devamındaki reaksiyonlar değildir, çünkü devam eden basamaklar normalde hızlı bir şekilde pıhtıyı oluşturmak için meydana gelir.

Protrombinin trombine dönüştürülmesinde trombositler de önemli bir rol oynar, çünkü protrombinin çoğu ilk önce hasarlı dokuya zaten bağlı olan trombositlerdeki protrombin reseptörlerine bağlanır [13].

**Protrombin**, karaciğer tarafından sürekli olarak oluşturulur ve vücutta kanın pıhtılaşması için sürekli olarak kullanılır. Karaciğer protrombin üretemezse, yaklaşık bir gün içinde plazmadaki protrombin konsantrasyonu normal kan pıhtılaşmasını sağlayamayacak kadar düşer.

K vitamini, karaciğer tarafından protrombinin normal aktivasyonu ve ayrıca birkaç diğer pıhtılaşma faktörü için gereklidir. Bu nedenle, K vitamini eksikliği veya normal protrombin oluşumunu engelleyen karaciğer hastalığının varlığı, protrombini o kadar düşük bir seviyeye indirebilir ki, kanama eğilimi ortaya çıkar [13].

**Fibrinojenin Fibrine Dönüşümü ile Sonuç Pıhtı Oluşumu:** Fibrinojen, plazmada 100 ila 700 mg/dl miktarlarında oluşan yüksek moleküler ağırlıklı bir proteindir (molekül ağırlığı  $\approx 340.000$ ). Fibrinojen karaciğerde oluşur ve karaciğer hastalığı dolaşımdaki fibrinojen konsantrasyonunu azaltabilir.

Trombin ise zayıf proteolitik kapasitesi olan bir protein enzimdir. Her bir fibrinojen molekülünden 4 düşük ağırlıklı peptid açığa çıkarır ve fibrin lifleri oluşturmak için bir fibrin monomer molekülü meydana gelir. Birçok fibrin monomer molekülü ise uzun fibrin liflerine polimerize olur. Bu polimerizasyonun ilk aşamalarında zayıf hidrojen bağlar vardır ve bu nedenle ilk oluşan pıhtı zayıftır, kolaylıkla parçalanabilir. Bu nedenle sonraki birkaç dakika içerisinde fibrin stabilize edici faktör devreye girer ve oluşan pıhtıyı güçlendirir. Fibrin stabilize edici faktör plazma globulinlerinde ve pıhtıda tutulan trombositlerde bulunur. Ancak fibrin stabilize edici faktörün fibrin liflerinde etkili olabilmesi için aktive edilmesi gerekir. Fibrin oluşumuna neden olan trombin fibrin stabilize edici faktörü de aktive eder. Bu aktive edilen madde fibrin monomerleri arasında kuvvetli kovalent bağlar ve fibrin lifleri arasında çoklu çapraz bağlar kurarak fibrin ağının 3 boyutlu gücüne muazzam güç katar [13].

## 2.2. Kanama Bozuklukları

Kanama bozuklukları; vasküler bozukluklar, trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları, koagülasyon bozuklukları nedeniyle olabilir.



Kanama paterni etiyolojisine bağlı olarak tahmin edilebilir. Vasküler ve trombosit bozuklukları muköz membranlardan ve deri içine doğru kanama eğiliminde iken, koagülasyon bozukluklarında kanama sıklıkla eklemlere veya yumuşak dokuya doğrudur (Tablo 2.1) [14].

**Tablo 2.1.** Trombosit/damar duvarı veya pıhtılaşma faktörleri hastalıkları arasındaki klinik farklılıklar

	Trombosit/Damar Duvarı Hastalıkları	Pıhtılaşma Hastalıkları
<b>Mukozal Kanama</b>	Yaygın	Nadir
<b>Peteşi</b>	Yaygın	Nadir
<b>Derin Hematom</b>	Nadir	Karakteristik
<b>Cilt kesiklerinden kanama</b>	Israrcı	Minimal
<b>Cinsiyet</b>	Eşit	>80 Erkek

### 2.2.1. Vasküler ve Trombosit Anormalliklerinin Neden Olduğu Kanama Bozuklukları

#### Vasküler Bozukluklar

Vasküler bozukluklar, kolay morarma ve küçük damarlardan spontan kanama ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Altta yatan anormallik ya damarların kendisinde ya da perivasküler bağ dokularındadır.

Tek başına vasküler defektlerin neden olduğu çoğu kanama vakası şiddetli değildir. Sıklıkla, kanama esas olarak deridedir ve peteşi, ekimoz veya her ikisine birden neden olur. Bazı rahatsızlıklarda mukoza zarlarından da kanama olur. Bu koşullarda standart tarama testleri normaldir. Kanama zamanı genellikle normaldir ve diğer hemostaz testleri de normaldir. Vasküler kusurlar kalıtsal veya edinilmiş olabilir [14].

#### **Kalıtsal Vasküler Bozukluklar**

**Kalıtsal hemorajik telenjektazi;** Bu nadir görülen hastalık, otozomal dominant bir özellik olarak bulaşır. Hastalığın temelinde, endotelial protein olan endoglin mutasyonları gibi çeşitli genetik kusurlar yatmaktadır. Çocukluk döneminde

ortaya çıkan ve yetişkinlikte sayıları giderek artan mikrovasküler şişlikler genişler. Bu telenjektaziler deride, mukoza zarlarında ve iç organlarda gelişir.

**Bağ Dokusu Bozuklukları:** Ehlers-Danlos sendromlarında, kusurlu trombosit yapışması, eklemlerin aşırı uzayabilmesi ve hiperelastik hassas deriden kaynaklanan purpura ile kalıtsal kollajen anormallikleri vardır. Psödoksantoma elastikum arteriyel hemoraji ve tromboz ile ilişkilidir. Hastalar minör travma veya turnike uygulaması sonrası yüzeysel morarma ve purpura ile başvurabilirler. Ameliyattan sonra kanama ve kötü yara iyileşmesi sorun olabilir.

**Dev Kavernöz Hemonjiyom:** Bu konjenital malformasyonlar bazen yaygın damar içi pıhtılaşmanın laboratuvar özelliklerine ve bazı durumlarda trombositopeniye yol açan kronik pıhtılaşma aktivasyonuna neden olur.

#### **Edinilmiş Vasküler Bozukluklar**

> **Basit Kolay Morarma:** Sağlıklı ve özellikle de doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen, yaygın, iyi huylu bir hastalıktır.

> **Senil Purpura:** Kutanöz kan damarlarının destek dokularının atrofisinin neden olduğu bir hastalıktır ve esas olarak ön kolların ve ellerin dorsal yönlerinde görülür.

> **Bakteriyal, viral veya Riketsiyal Kökenli Purpura:** enfeksiyonlarla ilişkili purpura organizmanın vasküler hasarından veya immün kompleks oluşumunun bir sonucu olarak purpuraya neden olabilir.

> **Henoch Schönlein Sendromu:** Çocuklarda görülür ve sıklıkla akut üst solunum yolu enfeksiyonunu takip eder. Immuno globulin A aracılı bir vaskülitir. Lokalize ödem ve kaşıntı eşlik eder.

> **C Vitamini Eksikliği:** Vitamin eksikliğinde defektif kollajen perifoliküler peteşi, morarma veya mukozal kanamaya neden olabilir.

> **Steroid Purpurası:** Uzun süreli steroid alanlarda veya *Cushing* sendromu ile ilişkili olarak kusurlu vasküler dokudan kaynaklanan purpura görülür.

## **Trombositopeni**

Trombosit azlığı (Trombositopeni) veya anormal trombosit fonksiyonu ile ilişkili anormal kanama spontan cilt purpurası, mukozal kanama ve travma sonrası uzun süreli kanama ile karakterizedir. (Tablo 2.2.) [14]

**Tablo 2.2.** Özet tabloda Trombositopeni nedenleri

<b>➤ Trombosit Üretim Azlığı</b>
Seçici Megakaryosit Depresyonu (nadir konjenital defektler, ilaçlar, kimyasal ajanlar, viral enfeksiyonlar)
Kemik İliği Yetmezliği (sitotoksik ilaçlar, radyoterapi, apilastik anemi, lösemi, myelodisplastik sendrom, miyelofibrozis, multiple myeloma, kemik iliği infiltrasyonu, megaloblastik anemi, İnsan immünyetmezlik virus enfeksiyonu)
<b>➤ Artmış Trombosit Kullanımı</b>
İmmünite (otoimmün, idiopatik, sistemik lupus eritematozus, kronik lenfositik lösemi, lenfoma, viral enfeksiyon, ilaçlar, post-transfüzyonal purpura)
Yaygın Damar içi Pıhtılaşma
Trombotik Trombositik Purpura
<b>➤ Trombositlerin anormal Dağılımı</b>
Splenomegali
<b>➤ Dilusyon Kaybı</b>
Yüksek miktarlarda kan transfüzyonu

## **Trombosit Fonksiyon Bozuklukları**

Normal trombosit sayısı ve normal vWF seviyelerine rağmen cilt ve mukozal kanama gösteren hastalarda trombosit fonksiyon bozukluklarından şüphelenilir. Bu bozukluklar kalıtsal veya edinsel olabilir [14].

### **➤ Kalıtsal Bozukluklar**

Nadir görülürler ve hemostatik trombosit tıkaçı oluşumundaki trombosit reaksiyonlarının farklı fazlarındaki herhangi bir kusurdan kaynaklanabilir [14].

**Trombasteni (Glanzmann Hastalığı):** Bu otozomal resesif bozukluk, birincil hemostatik mekanizmadaki trombosit agregasyonunun başarısız olmasına yol açar. GPIIb veya IIIa'yı kodlayan genlerdeki çeşitli farklı mutasyonlardan kaynaklanır.

Genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkar ve karakteristik olarak trombositler in vitro olarak ristosetin dışında herhangi bir agoniste agrege olmaz [14].

**Bernard Solier Sendromu:** GPIIb genindeki mutasyona bağlı oluşur ve otozomal çekinik karakter gösterir. Trombositler normalden daha büyüktür ve vWF'e bağlantı kusuru vardır. Bu nedenle subendotelyal bağ dokularına yapışma ve trombosit agregasyonu kusurludur. Değişik derecelerde trombositopeni görülür.

#### ➤ **Edinilmiş Bozukluklar**

**Antitrombosit İlaç Kullanımı:** Aspirin tedavisi trombosit fonksiyon bozukluklarının en yaygın nedenidir. Aspirin kullanımındaki trombosit fonksiyon bozukluğunun nedeni bozulmuş TxA2 sentezi nedeni ile oluşan siklo-oksijenaz inhibisyonudur.

Aspirine ek olarak kullanılabilen dipiridamol adenzinin geri alımını bloke ederek trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Klopidogrel ve prasugrel ADP'nin trombosit reseptörüne bağlanmasını inhibe eder.

Intravenöz ajanlar olan abciximab, eptifibatid ve tirofiban ise GPIIb/IIIa reseptör bölgelerini inhibe ederek etki gösterir.

Bu ilaçların hepsinde de geçici trombositopeni riski vardır [14].

**Hiperglobulinemi:** Multipl miyelom veya *Waldenström* hastalığı ile ilişkili hiperglobulinemi, trombosit yapışması, salınımı ve agregasyonu ile etkileşime neden olabilir.

**Miyeloproliferatif ve miyelodisplastik bozukluklar:** Trombosit fonksiyonunun içsel anormallikleri, esansiyel trombositemi, diğer miyeloproliferatif ve miyelodisplastik hastalıkları olan birçok hastada ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüride görülür.

**Üremi:** Bu, trombosit fonksiyonunun çeşitli anormallikleri ile ilişkilidir [14].

## 2.2.2. Koagülasyon Bozuklukları

### Kalıtsal Koagülasyon Bozuklukları

Pıhtılaşma faktörlerinin her birinin kalıtsal eksiklikleri tanımlanmıştır.

Hemofili A (FVIII eksikliği), hemofili B (*Christmas* Hastalığı, faktör IX eksikliği) ve von Willebrand hastalığı (vWH) en sık görülenlerdir; diğerleri daha nadirdir. Hemofili A ve B, FVIII ve FIX pıhtılaşma faktörü genlerindeki patojenik varyantların sonucudur [17].

Dünya Hemofili Federasyonu (DHF) yıllık anketlerine dayanan hemofili prevalansına ilişkin tahminler, dünya çapında hemofili hastası erkeklerin 1.125.000 olduğunu, bunların çoğunun henüz teşhis edilmediğini ve tahmini olarak 418.000 ağır hemofili hastası olduğunu göstermektedir [17].

Hemofil A'nın tüm hemofili vakalarının %80-85'ini oluşturduğu; hemofili B'nin ise tüm hemofili vakalarının %15-20'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir.[2]

Faktör VIII ve IX'un her ikisi de, faktör X'i aktive eden intrinsik yoldaki rolleri aracılığıyla sekonder hemostaza (fibrin pıhtısı oluşumu) katkıda bulunur [14].

### **Hemofili A**

Hemofili A, kalıtsal pıhtılaşma faktörü eksikliklerinin en yaygın olanıdır.

Buradaki kusur plazma FVIII'in yokluğu veya düşük seviyede olmasıdır. Hastaların yaklaşık yarısında FVIII geninde *missense* veya *frameshift* mutasyonları/delesyonları vardır. Diğerlerinde ise FVIII geninin X kromozomunun inervasyonla kırıldığı bir mutasyon görülür. Bu mutasyon şiddetli Hemofili A oluşumuna yol açar [14].

Faktör VIII geni, X kromozomunun uzun kolunun ucuna yakın bir yerde bulunur. Son derece büyüktür ve 26 ekzondan oluşur [18, 19].

X kromozomuna bağlı çekinik kalıtım vardır.

Kadın hemofili taşıyıcıları ilgili genetik kusur için heterozigottur. Bu nedenle aktif faktör düzeylerinin >%50 olması beklenir. Bununla birlikte, bazı hemofili taşıyıcıları, hafif hemofili hastası erkeklere benzer semptomlara sahip olabilir [18].

Kadınlar şiddetli hemofili nedenleri; her iki ebeveyninden de patolojik varyantların kalıtımı, aşırı derecede X kromozomu inaktivasyonu, normal faktör VIII alelini içeren X kromozomunun kaybı (*Turner Sendromu*)'dır. Hafif kanamalı veya azalmış faktör aktivite seviyesi olan hemofilili kadın hastalar hafif şiddetli hemofilisi olan erkek hastalara benzer şekilde yönetilir [13, 17].

Ancak negatif aile öyküsü olan, taşıyıcı olmayan bir kadından hemofili hastası erkeğin doğduğu sporadik hemofili vakalarına da rastlanabilir. Sporadik vakalar hemofili A'da şiddetli vakaların %55'ini, hafif ile orta şiddetli vakaların %30'unu oluşturmaktadır. Negatif aile öyküsü hemofili hastalığını ekarte etmemektedir [15].

Hastalığın klinik şiddeti FVIII düzeyi ile ters orantılıdır. Hemofili tanımı normal faktör aktivite düzeyinin %40'tan daha az olmasını tarif eder. Hastalık şiddeti plazmadaki faktör seviyeleri ile ters orantılıdır [4, 15, 17] (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** Hemofili Düzeyleri.

<b>Şiddetli hastalık</b>	FVIII <%1
<b>Orta şiddetli hastalık</b>	FVIII >%1 - <%5
<b>Hafif şiddetli hastalık</b>	FVIII >%5 - <%40

FVII: Faktör 8

Operasyon ve travma sonrası kanama, hem ağır hem de hafif etkilenen hastalarda yaşamı tehdit eder. Yaygın olmasa da spontan intraserebral kanama genel popülasyona göre daha sık görülür ve ciddi hastalığı olan hastalarda önemli bir ölüm nedenidir [15]. (Tablo 2.4.)

**Tablo 2.4.** Şiddetli hemofilisi olan bireylerde kanamaların sıklığı ve yeri [19, 20].

Yaygın (%80-100)	Az sıklıkla (%20-30)	Seyrek (5%-20%)	Nadir
Hemartroz	Üst gastrointestinal kanama, rektal kanama	Hava yoluna kanama	Psödotümör
Kas hematomu	Hematüri (renal kanama)	İntrakraniyal hemoraji	İntramural bowel hematomu
Cilt morarması		Sinir basısı (kompartmant sendromu)	Spinal Hemoraji
Çocuklarda; burun kanaması (epistaksis, ağız içi kanama)			

### Hemofili A Laboratuvar Bulguları

Şüpheli hemofili vakalarında tanısız değerlendirme, tipik olarak hastanın kişisel kanama öyküsünün ve aile öyküsünün kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesiyle başlar. Ardından tarama testleri yapılır ve spesifik pıhtılaşma faktörü aktivite ölçümleri ve/veya genetik test ile tanı doğrulanır [18].

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), Faktör VIII pıhtılaşma testleri anormaldir. APTT uzamış, FVII aktivite ölçümü düşüktür. Trombosit fonksiyon analizi-100 (PFA-100) ve protrombin zamanı (PT) normaldir [14, 17, 18] (Tablo 2.5.).

**Tablo 2.5.** Hemofili A, Hemofili B ve vWH için temel klinik ve laboratuvar bulguları [14].

	Hemofili A	Hemofili B	vWH
Kalıtım Şekli	X bağımlı	X bağımlı	Dominan
Trombosit Sayısı	Normal	Normal	Normal
PFA 100	Normal	Normal	Uzamış
PT	Uzamış	Uzamış	Normal
APTT	Uzamış	Uzamış	Normal/Uzamış
FVIII	Düşük	Normal	Azalmış olabilir
FIX	Normal	Düşük	Normal
vWF	Normal	Normal	Düşük veya anormal fonksiyon

APTT testi uzarsa APTT testi için karıştırma çalışmaları yapılır. Karıştırma çalışmalarında bir faktör eksikliği ile tutarlı olarak düzeltme gösteriyorsa faktör aktivite seviyeleri ölçülür [14, 19].

Faktör aktivite seviyeleri stres ile artabilir. Dönemsel olarak yüksek stres koşulları altında hemofili tespiti veya hemofilinin şiddetinin yanlış yorumlanmasına neden olabilir.

Trombosit sayısı, FIX ve vWF normaldir. FVIII sayısı düşüktür. FVIII eksikliği olan hastalarda vWF antijen testi yapılarak vWF hastalığının dışlanması önemlidir.

Hafif hemofili hastalarında APTT normal olabilir

Taşıyıcı olanlar DNA problemleri ile tespit edilir. 8-10 haftalık gebelikte koryonik biyopsilerle sağlanan fetal DNA ile tanı konabilir [14, 18, 19].

Gebeliğin 16-20. haftasında kordon damarlarından alınan fetal kandaki faktör yüzdesine bakılarak antenatal tanı da mümkündür. Bu yöntem DNA analizinin bilgi vermediği durumlarda kullanılır [14, 15].

### **Hemofili A Klinik Bulguları**

Klinik bulguları, bozulmuş hemostazdan kanamadan kaynaklanan sekele kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazede görülür. Travma sonrası ani ve gecikmiş kanama yaygındır; masif bir kanama olabilir, günler veya haftalarca sürekli sızıntı şeklinde devam edebilir. Buna karşılık, küçük kesiklerden kanama nadirdir.

Profilaktik tedavinin yaygınlaşması ile genel kanama sıklığı azalmıştır, öyle ki şiddetli hastalığı olan bazı hastalarda ciddi bir kanama olayı görülmeyebilir.

Şiddetli hemofilili yeni doğanların çoğuna yaşamlarının ilk 1,5 yılına kadar kolay morarma, hemartroz, oral yaralanmalara bağlı kanama gibi belirtilerle teşhis konulabilir [21, 22].



Şiddetli hastalığın tersine hafif hemofili uzun süre fark edilmeyebilir. Hastalık ancak önemli bir hemostatik zorluk (travma veya cerrahi operasyon) durumunda ortaya çıkabilir [17].

Hemofilinin ilk belirtisi dil veya frenulumdaki küçük kesiklerden başlayan uzun süreli sızıntı şeklinde kanama olabilir. Bölgeye basınç uygulamak kanamayı geçici olarak kontrol altına alır ancak basınç ortadan kalktığında kanama yeniden başlayıp uzun süreler devam edebilir [19].

Kanama vücudun herhangi bir yerinde olabilir. Yeni doğanlarda ilk kanama bölgeleri; travmatik doğum ile ilişkili olarak merkezi sinir sistemi, sefalohematom gibi ekstrakranial yerler olabilirken, doğum sonrası sünnet, topuk çubukları, damar yolu açılması gibi tıbbi müdahalelerde de görülebilir [18, 22].

Çocukluk döneminde ise özellikle yürümeye başladığında morarma, eklem kanamaları ve diğer kas kanama bölgeleri daha yaygındır. Ağız içi kanamalar ve frenulum bölgesi kanamaları çocukluk döneminde de sık görülen kanama bölgeleridir. Ön kafa bölgesi hematomları da yaygın bir ilk başvuru semptomudur.

Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise yaygın görülen kanama bölgeleri eklemler, kaslar, merkezi sinir sistemi kanamaları ile oral veya gastrointestinal kanamalardır.

Hemartroz eklem içi kanama anlamına gelmektedir ve genelde kanamaların %80'ini oluşturur. Spontan hemartrozlar şiddetli hastalığın karakteristiğidir.

Eklem boşluğuna kanama ise sinovyal damarlardan kaynaklanır. Kanama atakları genellikle çeşitli eklemleri, özellikle de ağırlık taşıyan eklemler olan dizleri ve ayak bileklerini etkiler. Çocuklarda en sık ayak bilekleri etkilenirken ergenlerde ve yetişkinlerde ise dizler, dirsekler ve ayak bilekleri etkilenir.

Hemartroz tanısı klinik olarak ağrı, hareket kısıtlılığı ve/veya fizik muayene bulguları ile konur. Hedef eklemde geliştiği ve bulguların yeni olup olmadığını belirlemenin daha zor olduğu karmaşık durumlarda görüntüleme yapılabilir. Hemofili

hastalarında eklem aspirasyonu genellikle yapılmaz, ancak bazı karmaşık vakalarda veya ilk eklem kanamasında eklem aspirasyonunu yapılabilir.

Hematom oluşumu da kas içi kanamanın sık görülme nedenlerindedir. Çoğu zaman büyük kas gruplarını etkiler. Kas kanaması yaygın olabilir ve nörovasküler yapıları tehlikeye atabilir. Özellikle alt bacak ve önkolda hematom oluşumu ile kompartman sendromu oluşabilir [19].

Tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen kanama, fibröz bir zarla çevrili hematumlu bir psödotümör oluşumuna yol açabilir. Psödotümörler herhangi bir şiddette kanama ile ortaya çıkabilir, kanama riskini artırabilir ve kanamayı tedavi etmeyi daha zor hale getirebilir. Manyetik rezonans görüntüleme tanı ve terapötik karar verme için yararlı olabilir.

Burun, oral mukoza, diş eti ve frenulum gibi çok sayıda orofaringeal bölgeden kanama meydana gelebilir; bazen bu tür kanamalar küçük travmaları veya diş prosedürlerini takip eder. Ek olarak, öksürme veya kusma, arka yutak veya ağız tabanına kanamaya neden olabilir; kanama boyunda diseksiyon olabilir, bu da hava yolu bozulmasına veya hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilir [15].

Diş çekimlerinden sonra uzun süreli kanamalar meydana gelebilir. Spontan hematüri ve bazen intramukozal kanamadan kaynaklanan obstrüksiyon ile gastrointestinal kanama da görülebilir.

### **Hemofili B**

Klasik hemofili B, dolaşımdaki FIX proteininde niceliksel ve/veya niteliksel eksikliklere yol açan FIX genindeki mutasyonlardan kaynaklanır.

Faktör IX'un aktive formu, faktör IXa, faktör X'i aktive etme işlevi gören bir serin proteazdır. Aktive edilmiş faktör VIII, faktör VIIIa, trombosit yüzeyinde faktör IXa ile bir kompleks oluşturarak, faktör IXa tarafından faktör X aktivasyon oranını önemli ölçüde hızlandıran bir kofaktör görevi görür.

Hemofili hastalarında trombin üretimi belirgin şekilde azaldığı için pıhtı oluşumu gecikir. Oluşan pıhtı hemostatik olarak etkisizdir ve aşırı kanamaya neden

olur. Faktör VIII veya faktör IX eksikliği faktör X'i aktive edememeye neden olduğundan, hemofili A ve hemofili B'nin klinik özellikleri ve tedavisine yaklaşım benzerdir [14, 15].

Faktör IX eksikliğinin kalıtım ve klinik özellikleri, hemofili A'ninkilerle aynıdır. Aslında, iki bozukluk sadece spesifik pıhtılaşma faktörü tahlilleri ile ayırt edilebilir.

İnsidans, hemofili A'nın beşte biridir.

Faktör IX, X kromozomunun uzun kolunun ucuna yakın faktör VIII genine yakın bir gen tarafından kodlanır. Sentezi K vitaminine bağımlıdır.

Taşıyıcı tespiti ve antenatal tanı, hemofili A'da olduğu gibi yapılır [14].

Replasman tedavisinin prensipleri, hemofili A'ninkilere benzer [14, 15, 17].

Kanama epizodları, yüksek saflıkta faktör IX konsantreleri ile tedavi edilir. Daha uzun biyolojik yarı ömrü nedeniyle, infüzyonların hemofili A'daki faktör VIII konsantreleri kadar sık verilmesi gerekmez. Rekombinant faktör IX tercih edilir, ancak aynı yanıtı elde etmek için plazmadan türetilen faktör IX'dan daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır [14, 17].

### **Vonwillebrand Faktör Eksikliği**

Bu bozuklukta, ilgili genin farklı bölümlerindeki yanlış anlamlı mutasyonlardan kaynaklanan vWF'nün ya düşük bir düzeyi ya da anormal işlevi vardır.

VWF endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde üretilir ve hem birincil hem de ikincil hemostazda rol oynar. Birincil hemostazda trombositlerin subendotelyuma ve birbirlerine yapışmasını teşvik eder ayrıca FVIII için taşıyıcı moleküldür ve onu erken proteolizden korur. VWF plazmada yaklaşık 16 saatlik bir yarı ömre sahiptir [14, 18].

VWF'nin kronik yükselmesi, yaralanma, iltihaplanma, neoplazi veya hamileliğe verilen akut faz yanıtının bir parçasıdır [14].

VWF geninin çok sayıda mutasyonu ve 20'den fazla farklı alt tipi keşfedilmiştir. Tip 2, fonksiyonel kusurun tipine göre dört alt tipe ayrılır. Tip 1, %65-75'ini ve tip 2 kalanın çoğunu oluşturur (Tablo 2.6., 2.7.)

**Tablo 2.6.** Von Willebrand Hastalığının sınıflandırılması [14].

<b>Tip 1</b>	Kantitatif Kısmen Eksiklik
<b>Tip 2</b>	Fonksiyonel Anomalite
<b>Tip 3</b>	Tam eksiklik

**Tablo 2.7.** Tip 2 vWH'nin alt sınıflaması

Alt sınıf	Trombosit ilişkili fonksiyon	FVIII bağlama kapasitesi	Yüksek multimer
2A	Azalmış	Normal	Eksik
2B	GP1b'ye azalmış afinite	Normal	Genellikle azalmış
2M	Azalmış	Normal	Normal
2N	Normal	Azalmış	Normal

GP1b; Glikoprotein 1b.

Tip-1 ve Tip-3 normal vWF içerir. Tip-1vWF'ün kısmi eksikliği iken, Tip-3 tamamen eksik olmasıdır [15, 18].

Tip 2, VWF yapısının ve/veya fonksiyonunun niteliksel anormalliklerini içerir. Tip 2 hastalıkta vWF (vWF antijeni) miktarı normal olabilir, ancak genellikle orta derecede azalır [15, 18].

VWH en yaygın kalıtsal kanama bozukluğudur. Genellikle kalıtım otozomal dominanttır. Kanamanın şiddeti, mutasyon tipine ve ABO kan grubu gibi genetik etkiye bağlı olarak oldukça değişkendir [14, 18].

Kadınlar, belirli bir vWF eksikliğinde erkeklerden daha kötü etkilenir. Tipik olarak, müköz membran kanaması (örn. epistaks, menoraji), yüzeysel kesikler ve sıyrıklardan kaynaklanan aşırı kan kaybı ve ameliyat ve travma sonrası kanama vardır.

Şiddet, farklı türlerde değişkendir. Tip 3 hastalık dışında hemartroz ve kas hematomları nadirdir [14].

**Laboratuvar Bulguları:** PFA-100 testi anormaldir. Bu da büyük ölçüde kanama zamanı testini değiştirir. Faktör VIII seviyeleri genellikle düşük olduğundan tanıyı kesinleştirmek için FVIII/vWF bağlanma testi yapılır.

APTT uzayabilir. VWF seviyeleri genellikle (alt tipine bağlı olarak) düşüktür.

Ristosetin varlığında plazmada kusurlu trombosit agregasyonu görülürken diğer ajanlara agregasyon normaldir.

Multimer teşhisi ile alt tipi belirlenir.

Trombosit sayısı Tip-2B alt tipinde düşüktür, diğer alt tiplerinde normaldir [14, 19].

### **Diğer Pıhtılaşma Faktör Eksiklikleri**

Fibrinojen eksikliği, protrombin, FV, VII, kombine V ve VIII, FX, FXI, FXIII veya trombomodulin mutasyonu diğer pıhtılaşma faktör eksiklikleridir ve nadirdir.

Değişken penetrasyonun olduğu FXI eksikliği dışında tüm kalıtım otozomal resesiftir. Tedavisi için rekombinant FVII mevcuttur. Kanama riski, eksikliğin ciddiyeti ile tam bir korelasyon göstermez. Kanama ancak ameliyat gibi travmalardan sonra ortaya çıkar. Tedavi fibrinolitik inhibitör, FXI konsantresi veya taze donmuş plazmadır.

FXIII eksikliği, karakteristik olarak göbek bağı kanaması ile birlikte şiddetli bir kanama eğilimi yaratır. FXIII'ün plazma konsantreleri ve rekombinant preparasyonu mevcuttur.

### **Edinilmiş Koagülasyon Bozuklukları**

Edinilmiş pıhtılaşma bozuklukları, kalıtsal bozukluklardan daha yaygındır.

Kalıtsal bozuklukların aksine, çoklu pıhtılaşma faktörü eksiklikleri görülür.

**Tablo 2.8.** Edinilmiş Koagülasyon Bozuklukları [14].

K-vitamini bağımlı faktörlerin eksikliğine bağlı
Yeni doğanın hemorajik hastalığı
Biliyer tıkanıklık
Vitamin K'nın malabsorbsiyonu
Vitamin K antagonist terapi
Karaciğer Hastalıkları
Dissemine İntravasküler Koagülasyon
Koagülasyon İnhibisyonu
Spesifik İnhibitörler
Non-spesifik İnhibitörler
Lupus Eritematozus
Diğer
Masif Transfüzyon Sendromu
L-Asparjinaz
M proteini üretimi hastalıkları
Heparin Tedavisi

### 2.3. Herediter Koagülasyon Bozukluklarının Tedavi Protokolü

Gelişmiş ülkelerde hemorajik bozukluğu olan hastalarının bakımları için oluşturulmuş merkezler hastaların uygun, sürekli ve yüksek kalitede tıbbi hizmetler almalarını ve kapsamlı bakıma erişebilmelerini sağlayarak bu hastalıkların yönetimini sağlarlar [14].

Bu ulusal veya bölgesel merkezlerde mutlidisipliner uzman ekibi tarafından, mevcut sağlık sistemine bütünleşmiş bir program dahilinde optimal bakımı sağlarlar.

Bu hastaların tüm klinik uzmanlıklara, uygun laboratuvar hizmetlerine ve gerekli tedavi araçlarına erişimini sağlayabilmek için multidisipliner ve kapsamlı bakım modellerine dayalı tedavi merkezleri kurulmalıdır.

DHF'nun Dünya Kanama Bozuklukları Kayıt Defteri (DKBD), tedavi ve hastaların yönetimini izlemek, hasta sonuçlarını izlemek ve klinik uygulamaya

rehberlik etmek için tek tip ve standartlaştırılmış veriler toplamak üzere dünya çapında çevrimiçi bir platform sağlar.

Kayıt verileri, bakım standartlarının analizine izin verir ve klinik ve laboratuvar hizmetlerini denetlemek için bir araç olarak kullanılabilir; bu da daha kaliteli bakımın gelişimini destekleyebilir ve kaynak planlaması ve tahsisini kolaylaştırabilir [17].

### **HEMOFİLİ-A ve -B Tedavisi İçin Kullanılan Ajanlar**

Hemofili tedavisi için farklı tipte hemostatik ajanlar ve pıhtılaşma tedavileri mevcuttur. Dünya çapında kullanımda olan çok çeşitli ürün sınıfları ve türleri, hemofili tedavi ürünlerinin evrimini ve yerel sağlık kaynakları ve kapasitelerindeki farklılıkları yansıtmaktadır.

Pıhtılaşma faktörü konsantreleri (PFK), kanamaları tedavi etmek ve önlemek için çok güvenli ve etkili olduklarından, hemofili hastaları için tercih edilen tedavidir.

İki ana PFK türü vardır: insan kan bağışçıları tarafından bağışlanan plazmadan yapılan viral olarak inaktive edilmiş plazmadan türetilen ürünler ve genetiğiyle oynanmış hücreler ve rekombinant teknoloji kullanılarak üretilen rekombinant ürünler.

Emicizumab gibi faktör dışı replasman tedavilerinin geliştirilmesi, son zamanlarda bu tür ürünler klinik uygulamada kullanılabilir hale geldiğinden alternatif bir tedavi yaklaşımı sunmaya başlamıştır [17].

Bununla birlikte, dünyanın birçok yerinde PFK'lara ve emicizumab'a erişim sınırlıdır; Bazı ülkelerde sağlık hizmeti sağlayıcıları, hemofili tedavisi için genellikle kriyopresipitat ve taze donmuş plazma (TDP) gibi yerel olarak üretilen kan ürünlerine güvenirlir. Ancak bu kan ürünleri PFK'lardan daha az etkilidir ve viral ve bakteriyel patojenler içerebilir. Bu nedenle, mümkün olduğunda, viral inaktive edilmiş plazmadan türetilen veya rekombinant PFK'lar, kriyopresipitat ve TDP'ye göre tercih edilir [17, 23].

Bu ürün sınıfları arasındaki seçim, bulunabilirlik, maliyet ve hasta tercihleri gibi yerel kriterlere göre yapılmalıdır.

Şiddetli hemofili için ana tedavi, kanamaların tedavisi ve önlenmesi için uygun yüksek dozlarda pıhtılaşma faktörü sağladıkları için plazma kaynaklı veya rekombinant PFK'lar replasman tedavisidir.

**FVIII PFK**; Flakon başına yaklaşık 250-3000 IU arasında değişen, IU cinsinden ifade edilen ürün potensi ile etiketlenmiş flakonlarda mevcuttur.

Bir inhibitörün yokluğunda, intravenöz olarak verilen vücut ağırlığının kilogramı başına plazma kaynaklı veya rekombinant FVIII'nin her IU'su plazma FVIII seviyesini yaklaşık 2 IU/dL yükseltecektir. Bu artış (aynı zamanda toparlanma olarak da adlandırılır) birkaç bireysel faktöre bağlıdır; en önemlisi, vücut kitle indeksidir (VKİ). VKİ'si yüksek olan hastalarda daha yüksek, VKİ'si düşük olan hastalarda daha düşüktür [24, 25].

FVIII'nin yarı ömrü yetişkinlerde yaklaşık 12 saattir; yarı ömrü küçük çocuklarda daha kısadır ve yaşla birlikte artar.

Dozu hesaplamak için, hastanın kilogram olarak ağırlığı istenen IU/dL cinsinden FVIII düzeyiyle çarpılır, ardından 0,5 ile çarpılır [17].

Örnek:  $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (istenen IU/dL seviyesi)} \times 0,5 = 1000 \text{ IU FVIII}$

FVIII PFK'ları, birkaç dakika içinde yavaşça infüze edilmelidir. Verilen dozun beklenen FVIII aktivite seviyesini doğrulamak için infüzyondan 15-30 dakika sonra hastanın pik faktör seviyesi ölçülmelidir. Ameliyat geçiren veya sık infüzyon gerektiren şiddetli kanaması olan hastalar için, sonraki dozların hesaplanmasına yardımcı olmak için FVIII dip seviyesinin ölçülmesi de dahil olmak üzere FVIII seviyelerinin laboratuvarında izlenmesi gereklidir [24].

FVIII PFK'ların sürekli infüzyonu iniş ve çıkışları önler ve belirli klinik durumlarda (örn., düşük yanıtli inhibitörleri olan hastalarda büyük cerrahi veya şiddetli kanama epizodları) avantajlı ve daha uygun olabilir. Bununla birlikte, inhibitör



gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğundan, hafif hemofili hastalarında sürekli infüzyon düşünülürken dikkatli olunmalıdır [26].

Sürekli infüzyon için dozlar, sık faktör tahlillerine ve klirens hesaplamasına göre ayarlanmalıdır, faktör klirensinin ameliyattan hemen sonra veya şiddetli kanamada (örn. >500 mL kan kaybı) artabileceği dikkate alınarak ayarlanmalıdır. Etkili seviyeleri korumak için ek FVIII PFK bolusları gerekebilir [27, 28].

**FIX PFK:** Şu an kullanılan FIX PFK'lar iki sınıfa ayrılmaktadır. İlki plazma türevi veya rekombinant olabilen saf FIX PFK'lardır. Diğeri ise günümüzde nadiren kullanılan protrombin kompleks konsantreleri (PKK) olarak bilinen II, VII, IX ve X faktörlerini de içeren FIX PFK'lardır [17].

Ameliyat, karaciğer hastalığı, yüksek dozlarda uzun süre faktör replasman tedavisi almak, tromboz veya trombotik eğilim gibi durumlarda düşük tromboz ve düşük damar içi pıhtılaşma riski olduğu için, mümkünse, PKK'lar yerine saf FIX konsantreleri tercih edilmelidir [29, 30].

FIX PFK'lar, flakon başına yaklaşık 250-4000 IU arasında değişen ürün potansi ile etiketlenmiş flakonlarda mevcuttur.

Bir inhibitörün yokluğunda, intravenöz olarak verilen vücut ağırlığının kilogramı başına plazma kaynaklı veya rekombinant FIX'in her IU'su plazma FIX seviyesini yaklaşık 1 IU/dL yükseltecektir [24].

FIX'in yarı ömrü yaklaşık 18-24 saattir. FIX PFK'ları ile ilgili pik faktör çalışmaları için kılavuzlar, 72 saatlik bir süre içinde alınan en az 8 kan örneğini içerir. Bununla birlikte, rutin uygulamada doz uyarlaması için, sınırlı numunelerden bireysel faydalı pik faktör parametreleri tahmin edilebilir [27].

Rekombinant FIX (rFIX) PFK'ların geri kazanımı plazmadan türetilen FIX PFK'lardan daha düşüktür, öyle ki vücut ağırlığının kilogramı başına infüze edilen her bir FIX birimi, yetişkinlerde FIX aktivitesini yaklaşık olarak 0,8 IU/dL ve 15 yaşın altındaki çocuklarda 0,7 IU/dL yükseltir.

Dozu hesaplamak için hastanın kilogram olarak ağırlığını istenen IU/dL cinsinden FIX seviyesiyle çarpılır [17].

◦ Örnek: 50 kg vücut ağırlığı  $\times$  40 (istenen IU/dL seviyesi) = 2000 IU plazma kaynaklı FIX.

◦ rFIX için doz yetişkinler için  $2000 \text{ IU} \div 0.8$  (veya  $2000 \text{ IU} \times 1.25$ ) = 2500 IU ve çocuklar için  $2000 \text{ IU} \div 0.7$  (veya  $2000 \text{ IU} \times 1.43$ ) = 2860 IU olarak hesaplanır.[17]

FIX PFK'lar, birkaç dakika içinde yavaşça infüze edilmelidir. Verilen dozun beklenen FIX aktivitesini doğrulamak için infüzyondan yaklaşık 15-30 dakika sonra hastanın doruk FIX seviyesi ölçülmelidir [24].

Saf FIX PFK'lar, sürekli infüzyon yoluyla da uygulanabilir (FVIII PFK'larda olduğu gibi).

Hem rekombinant hem de plazma kaynaklı FIX PFK'ların infüzyonları ile alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir [17, 29].

**Taze Dondurulmuş Plazma (TDP):** Taze donmuş plazma tüm pıhtılaşma faktörlerini içerdiğinden, bazen pıhtılaşma faktörü eksikliklerini tedavi etmek için kullanılabilir [17].

Hemofili A tedavisi için kriyopresipitat TDP'ye tercih edilir.[31] Bununla birlikte, TDP ve kriyo-fakir plazma, düşük konsantrasyonlarda da olsa FIX içerdiğinden, plazma kaynaklı PFK FIX'i karşılayamayan ülkelerde hemofili B'nin tedavisi için kullanılabilirler.

Bir mL TDP, 1 birim faktör aktivitesi içerir.

Yalnızca TDP ile 30 IU/dL'den daha yüksek FVIII seviyelerine ulaşmak genellikle zordur. 25 IU/dL'nin üzerindeki FIX seviyelerine ulaşmak zordur. 15-20 mL/kg'lık bir başlangıç TDP dozu kabul edilebilir [31].

**Kriyopresipitat:** Donmuş plazma 1-6 derecede yavaşça çözüldüğünde çöken yüksek moleküler ağırlıklı plazma proteinlerinin çözünmeyen konsantresidir.

Kriyopresipitat, önemli miktarlarda FVIII (yaklaşık 3-10 IU/mL), VWF, fibrinojen ve FXIII içerir, ancak FIX veya FXI içermez. Ortaya çıkan süpernatant, kriyo-fakir plazma olarak adlandırılır ve faktör VII, IX, X ve XI gibi diğer pıhtılaşma faktörlerini içerir [17].

Viral inaktivasyon prosedürlerinin kullanılması şiddetle önerilir [23, 31].

1 birim FFP'den (200-250 mL) yapılan bir torba kriyopresipitat, 30-40 mL'lik bir hacimde 70-80 birim FVIII içerebilir [17, 23].

**Desmopressin (DDAVP):** Desmopressin (1-deamino-8-D-arginin vazopressin, DDAVP olarak da bilinir), plazma FVIII ve VWF seviyelerini artıran sentetik bir vazopressin analogudur [32].

FVIII, uygun bir terapötik düzeye yükseltilebildiğinde, hafif veya orta derecede hemofili A hastaları için DDAVP tercih edilen tedavi olabilir, çünkü FVIII inhibitörü gelişimi riski de dahil olmak üzere PFK kullanımının olası tehlikelerini ve masraflarını önler [32, 33].

DDAVP, FIX düzeylerini etkilemez ve hemofili B tedavisinde gereksizdir [17].

Özellikle hemofili taşıyıcılarındaki kanamalarda önleyici veya tedavi edici amaçlarla kullanımda yararlıdır [34].

İntranazal kullanımda hasta yanıtı değişkendir ve daha az tahmin edilebilir.

DDAVP kullanma kararı hem hastanın temel FVIII aktivitesine hem elde edilen artışa hem de gerekli tedavi süresine göre verilir.

Çocuklara genellikle günde bir kereden fazla verilmemelidir. Ek dozlar ile terapötik yanıt azalır ve komplikasyon riski artar bu nedenle yetişkinlerde de art arda günde 3 kereden fazla uygulanmamalıdır.

Uzun süre yüksek faktör seviyeleri gerektiğinde PFK'lara ihtiyaç duyulabilir [17].

DDVAP antiüretik bir ajan olduğundan yüksek miktarda DDVAP alan hastalarda özellikle büyük miktarlarda kullanıldığı perioperatif dönemlerde hastalara sıvı kısıtlaması önerisi verilmelidir [35].

**Traneksamik Asit:** Traneksamik asit, plazminojenin plazmine aktivasyonunu rekabetçi bir şekilde inhibe eden bir antifibrinolitik ajandır. Pıhtı stabilitesini artırır ve bazı hemofilik kanama türleri için yardımcı tedavi olarak faydalıdır [36].

Hemofilide hemartrozun önlenmesinde tek başına traneksamik asit tedavisi gereksizdir [36].

Traneksamik asit, yüzeysel yumuşak doku ve mukozal kanamaların (örn. ağız kanaması, burun kanaması ve menoraji) tedavisinde faydalıdır [37, 38].

Traneksamik asit diş cerrahisi ortamında özellikle değerlidir ve dişlerin sürmesi veya dökülmesi ile ilişkili ağız kanamasını kontrol etmek için kullanılabilir [37, 39].

Traneksamik asit genellikle günde 3-4 kez oral tabletler (25 mg/kg/doz) olarak verilir. Günde 2-3 kez intravenöz infüzyon (10 mg/kg/doz) olarak da verilebilir. Ayrıca oral olarak topikal uygulama da mevcuttur [17].

Traneksamik asidin bir yan etkisi olarak gastrointestinal rahatsızlık (mide bulantısı, kusma veya ishal) nadiren ortaya çıkabilir, ancak bu semptomlar genellikle doz azaltılırsa düzelir. İntravenöz olarak uygulandığında, hızlı enjeksiyon baş dönmesi ve hipotansiyona neden olabileceğinden, traneksamik asit yavaş infüze edilmelidir.

Pediyatrik kullanım için bir traneksamik asit şurubu formülasyonu da mevcuttur. Bu mümkün değilse, bir tablet ince bir şekilde ezilebilir ve kanamalı mukozal lezyonlarda topikal kullanım için temiz suda çözülebilir.

Traneksamik asit, postoperatif kanamayı önlemek için genellikle diş çekimlerini takiben 7 gün boyunca reçete edilir.

Traneksamik asit böbrekler tarafından atılır ve böbrek yetmezliği varsa toksik birikimi önlemek için doz azaltılmalıdır.

Traneksamik asit kullanımı, üreterdeki pıhtıların çözülmesini önleyerek ciddi obstrüktif üropatiye ve potansiyel olarak kalıcı böbrek fonksiyonu kaybına yol açabileceğinden, hematüri tedavisi için kontrendikedir [17].

Traneksamik asit, tromboembolizm riskini arttırdığından, PCC alan hemofili B hastalarında kontrendikedir.

Traneksamik asit, çözünmeyen hematomların gelişmesine neden olabileceğinden göğüs cerrahisi ortamında da kontrendikedir [17].

**Epsilon Aminocaproik Asit (EACA):** Traneksamik asit ile benzerdir fakat daha kısa plazma yarı-ömrü, daha az potansi ve daha yüksek toksisite nedeniyle daha az yaygın olarak kullanılır [36].

Erişkinlerde oral olarak 100/mg/kg-maksimum 2g veya intravenöz olarak 100/mg/kg-maksimum 4g olarak 4-6 saatte bir günlük maksimum olarak 24g verilir [17].

Gastrointestinal sistemde yan etki görülebilir, doz azaltılması ile yan etkiler gerilemektedir.

Miyopati ise nadir rastlanan bir yan etkidir ve yüksek dozlarla tedaviden haftalar sonra ortaya çıkar. Ağrılıdır ve tamamen elimine edilebilmesi için EACA tedavisi sonlandırılmalıdır [17].

**Faktör Olmayan Replasman Tedavileri:** Yeni ve gelişmekte olan yenilikçi terapötikler, mevcut pıhtılaşma faktörü replasman tedavisinin sınırlamalarının üstesinden gelen (ör. intravenöz uygulama, kısa yarı ömür, inhibitör oluşumu riski) alternatif iletim modları (örn., deri altı) ile geliştirilmiştir [17].

**Emicizumab:** İkame tedavisi içindir. İnhibitörlü veya inhibitörsüz hemofili A hastalarında FIXa enzimine ve zimogen FX'e karşı yönlendirilen kimerik bispesifik bir antikordur [17].

Emicizumab FIX, FIXa, FX ve FXa'ya bağlanır; ancak, FIXa katalizli FX aktivasyonunu ve tenaz oluşumunu destekleyen FIXa ve FX'e olan afinitesidir [40].

Emicizumabın temel faydaları subkutan uygulama yolu, uzun yarılanma ömrü, kanamayı önlemede yüksek etkinliği ve FVIII inhibitörleri olan veya olmayan hastalarda kanama ataklarının sıklığının azaltılmasıdır.

Akut kanama olaylarını tedavi etmek için tasarlanmamıştır.

Fitusiran; Karaciğerde antitrombin üretimini baskılamak için özel olarak antitrombin haberci RNA'yı hedefleyen bir RNA interferans tedavisidir. Bu terapinin subkutan uygulama, uzun etki süresi avantajı vardır ve etki mekanizması nedeniyle inhibitörlü veya inhibitörsüz hem hemofili A hem de B hastalarında kullanılabilir [41].

### **Profilaksi**

Profilaksi geleneksel olarak kanamayı önleme amacı ile hemofili A hastalarında eksik pıhtılaşma FVIII'in ve hemofili B'li kişilerde FIX'un düzenli intravenöz (IV) infüzyonu olarak tanımlanmıştır [42].

Bu geleneksel profilaksi tanımının odak noktası, eklem kanamalarını önlemek ve kas-iskelet sağlığını korumak olmuştur.

Hemofilide profilaksi, kanamayı, özellikle artropati ve sakatlığa yol açabilecek eklem kanamalarını önlemek için hemostazı sürdürmeyi amaçlayan terapötik ürünlerin düzenli olarak uygulanmasından oluşur.

Profilaksi, hemofili hastalarının, hemofilik olmayan popülasyona benzer şekilde, çoğu fiziksel ve sosyal aktiviteye (evde, okulda, işte ve toplumda) katılım da dahil olmak üzere sağlıklı ve aktif bir yaşam sürmelerini sağlamalıdır [17].

Profilaksinin amacı, ciddi hemofilisi olan bir kişiyi, faktör seviyelerini her zaman 1 IU/dL'nin (%1) üzerinde tutarak orta veya hafif hemofili için tipik bir kanama fenotipine dönüştürmektir. Fakat zamanla %1-3lük hemofili düzeylerinin kanamalı tamamen önlemede yetersiz olduğu görülmüştür [43].

Genel olarak faktör seviyeleri her zaman ne kadar yüksek olursa kanama o kadar az olur. Özellikle faktör seviyeleri %15'in üzerinde ise spontan kanama yaygın değildir [44, 45].

PFK'lar ile profilaksi, düzenli replasman tedavisi olarak adlandırılır; PFK'ların yalnızca kanama anında uygulanması olarak tanımlanan epizodik replasman tedavisinden (isteğe bağlı tedavi olarak da bilinir) ayrılır. Kullanılan dozlardan bağımsız olarak epizodik tedavi, bireysel kanamaların ağrı ve zayıflatıcı etkisini azaltmada gerekli olmakla birlikte, kanama profilini önemli ölçüde değiştirmez ve dolayısıyla kas-iskelet sistemi hasarına ve kanamaya bağlı diğer komplikasyonlara yol açan hemofilinin doğal seyrini değiştirmez [42].

Bu nedenle, epizodik tedavi yerine her zaman profilaksi kullanılması önerilir.

Hemofili A hastalarında, küçük dozlarda FVIII PFK ile profilaksi tedavisine başlamanın, erken dönemde yüksek ve sık FVIII dozlarının inhibitör geliştirme ihtimali nedeni ile, inhibitör gelişimini azalttığı (kanıtlanmamış) düşünülmektedir [46].

Bununla birlikte, erken çocukluk döneminde hayati tehlike arz eden kanaması olan şiddetli/orta derecede hemofilisi olan kişiler, artan doz profilaksisine alınmamalı, bunun yerine hemen yüksek doz profilaksisine başlanmalıdır [17].

Birincil profilaksi, eklem hasarı oluşmadan önce FVIII'in verilmesini ifade eder, ikincil profilaksi, sabit bir tekrarlayan eklem kanaması paterni olduktan sonra başlatılır. Üçüncül profilaksi, eklem hastalığı yerleştikten sonra başlar. Birincil profilaksi kanamayı ve eklem hastalığı gelişimini önlemiş, ikincil profilaksi eklem bozukluğunun ilerlemesini yavaşlatmış ve üçüncül profilaksi kanama sıklığını azaltmıştır. Her üç profilaksi türü de okul ve işe devamsızlıkları azaltır, spor ve diğer faaliyetlere katılımı sağlar ve yaşam kalitesini iyileştirir [17, 42].

### **VonWilleBrand Faktör Eksikliği Tedavi Protokolü**

Von Willebrand hastalığının (vWH) tedavisi kişiselleştirilmiştir çünkü kanamanın yoğunluğu ve şekli ve terapötik ajanlara yanıt hastadan hastaya ve vWH tipleri arasında ve içinde değişiklik gösterir [19].

VWH tedavisi için mevcut olan ana terapötik ajanlar, desmopressin ve vWF konsantreleridir; ikincisi, desmopressine yeterli hemostatik yanıtı olmayan veya kontrendike olduğu hastalar için reçete edilir.

**Desmopressin:** DDAVP, intravenöz, subkutan veya intranasal yollarla uygulanabilir ve endotel hücrelerinden FVIII/vWF salınımını uyarır.

Pik plazma vWF konsantrasyonları, 30-60 dakikalık intravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon içinde elde edilir ve FVIII/vWF seviyelerini iki ila dört kat artırır [15, 17].

**VonWilleBrand Konsantrasyonları:** Yapılan çalışmalar kriyopresipitat ya da FVIII konsantresi infüzyonlarının FVIII/vWF düzeylerini artırdığını ancak sadece kriyopresipitatın kanamayı kontrol altına aldığını ve kanama süresini kısalttığını göstermiştir. Faktör düzeyi artışı 48-72 saat devam etse de kanama süresinin sadece 6-8 saat kısaldığı bildirilmiştir.

**Alfanat:** İnsan plazmasından albümin ile stabilize edilerek üretilir. VWF'nin FVIII'e oranı 0,5:1'dir. desmopressinin etkisiz veya kontrendike olduğu vWH olan yetişkin ve pediyatrik hastalarda cerrahi ve/veya invaziv prosedürlerin yönetimi için endikedir. Major cerrahi için endike değildir [47].

**Humate-P:** Plazmanın soğuk çözünmeyen fraksiyonunun çöktürülmesi ile hazırlanır. Desmopressin kullanımının yetersiz olduğu bilinen veya şüphelenilen VWH hastalarında spontan ve travmaya bağlı kanama ataklarının tedavisinde ve cerrahi sırasında ve sonrasında aşırı kanamanın önlenmesinde endikedir.

Majör cerrahi için, 100IU/dL'lik bir ristosetin kofaktör düzeyi elde etmek için yeterli bir yükleme dozu ameliyattan 1-2 saat önce verilir, ardından her 8-12 saatte bir yükleme dozunun yarısı verilir [19].

**Wilate:** Kriyopresipitattan üretilir. Kanamaların isteğe bağlı tedavisi ve kanamanın perioperatif yönetimi için endikedir. Minör ve major cerrahilerde kullanılabilir.

**Vonvendi:** Çin hamster yumurtalık hücrelerinden salınan bir rekombinant vWF'dür. Yalnızca eser miktarda rekombinant FVIII'e sahiptir. VWH'li yetişkin hastalarda isteğe bağlı tedavi ve kanama ataklarının kontrolü için onaylanmıştır.



Majör cerrahi geçiren tüm hastalar, tedavi için verilen ajandan bağımsız olarak, kanamaları yoksa ve FVIII seviyeleri  $>0.5IU/mL$  ise postoperatif antikoagülan profilaksi almalıdır [19].

### **Ek Tedaviler:**

Hormonal Ajanlar: Hormonal ajanlar genellikle doğumsal kanama bozukluğu olan kadınlarda ağır âdet kanamasını kontrol altına almak için kullanılır. Hormonal tedaviler, venöz tromboemboli, auralı migren ve meme kanseri öyküsü olan kadınlarda kontrendikedir [48].

Traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit: Plazminojenin fibrine bağlanmasını önleyerek fibrinolizi inhibe eder. VWH'nin hemorajik belirtilerine katkıda bulunan mukozal yüzeylerde pıhtı çözülmesini geciktirirler ve sıklıkla desmopressin veya VWF konsantrisi ile kullanılırlar. Traneksamik asit, ağır adet kanamasının yönetiminde faydalıdır [49].

Rekombinant IL-11: VWH'de hemostatik etkinliği olan başka bir ajandır. Bu sitokin, şiddetli trombositopeninin önlenmesi ve miyelosupresif kemoterapiyi takiben trombosit transfüzyonu ihtiyacının azaltılması için onaylanmıştır, ancak aynı zamanda vWF sentezini de uyardığı görülmektedir. Desmopressine yanıt vermeyen tip 1 ve tip 2 vWH'li hastalarda vWF artışı sağladığı görülmüştür [50].

### **Nadir Görülen Koagülasyon Faktör Eksikliği Tedavileri**

#### **FII(Protrombin) eksikliği**

Morluklar ve hafif yüzeysel kanamalar tedavi gerektirmez. İ.V. protrombin kompleks konsantrileri ile düzeltilebilir, ancak virüs bulaşma riski vardır. TDP'da etkilidir [15]. Protrombinin yarı ömrü 3 gündür bu nedenle bir kanama durumunda tek bir tedavi yeterli olabilir. %10-%25 arasındaki protrombin seviyeleri hemostaz için genellikle yeterlidir [15, 18].

### **FV eksikliği**

Küçük laserasyonlarda lokal önlemler yeterli gelir. Şiddetli veya devamlı kanamalarda taze donmuş plazma kullanılabilir. Hemostaz için genellikle %25'lik bir faktör düzeyi yeterlidir. FV'in plazma yarı ömrü 12-14 saattir. Epitaksis veya dişeti kanamalarında antifibrinolitik tedavi etkilidir [15].

### **FV ve FVIII'in kombine eksikliği**

Deri laserasyonları lokal hemostaz ile tedavi edilebilir. Menoraji, epitaksis veya dişeti kanamalarında antifibrinolitik tedavi tercih edilebilir. Hemartroz veya intraserebral kanama gibi ciddi kanamalarda replasman tedavisi gereklidir. Major ameliyatlarda da kanama riski yüksekse replasman tedavisi önerilir. Plazma, protrombin kompleks konsantreleri, spesifik faktör konsantreleri ile idame sağlanabilir. FVII'nin yarı ömrü 5 saattir. Hemostaz için %10-%25 arasındaki seviyeler yeterlidir [15].

### **FX eksikliği**

FX içeren protrombin kompleks konsantreleri ile tedavi edilebilir. Teorik olarak tromboz riski olduğu için 2000 üniteden fazla dozların bölünmüş dozlarda verilmesi önerilir. Yumuşak doku, mukoza veya eklem kanamaları için %30luk bir faktör düzeyi yeteriyken ciddi kanamalarda %50-%100e çıkarılması önerilir. FX'un yarı ömrü 24-40 saattir. Devam eden kanamalarda 24 saatte bir faktör takviyesi yapılır. FX yerine taze donmuş plazma da verilebilir [15, 18].

### **FXI eksikliği**

Şiddetli eksikliği olan hastalarda taze donmuş plazma verilebilir. Alternatif olarak FXI'de kullanılabilir. FXI yarı ömrü 48 saattir. 10-14 gün boyunca %45 düzeyinde korunan FXI seviyesi major cerrahi girişimler ve yüksek fibrinolitik aktiviteye sahip bölgeler için yeterli hemostaz sağlar. Düşük fibrinolitik bölgelerde 5-7 günlük %30 seviyesindeki faktör seviyesi yeterlidir. Diş çekimi gibi yüksek lokal fibrinolitik aktiviteye sahip girişimlerde antifibrinolitik tedavi hemostaz

sağlanmasında yeterlidir. Negatif kanama öyküsü olan, faktör düzeyi %45in üzerinde olan heterozigot hastaların tedaviye ihtiyacı yoktur [15, 18].

### **FXIII eksikliği**

Replasman tedavisi plazma, kriyopresipitat veya FXIII konsantreleri ile gerçekleştirilebilir. FXIII'ün yarı ömrü 19 gündür. 4 haftada bir plazma infüzyonları ile yapılan profilaktik tedavi normal hemostaz sağlar [15, 18].

### **Cerrahi veya invaziv işlemlere yaklaşım**

Cerrahi hemofili ile ilişkili hastalıklar için veya tamamen bağımsız durumlar için gerekebilir. Bu gibi durumlarda hangi şartlar altında hangi önlemlerin alınması gerektiğini bilmek önemlidir.

Ameliyat için veya ameliyat sonrası hemostazı devam ettirmek için yeterli miktarda PFK mutlaka mevcut olmalıdır.

PFK'lar veya diğer ajanlar mevcut değil ise plazma bileşenleri için kan bankası desteği gereklidir.

Lomber ponksiyon, arteriyel kan gazı belirlenmesi veya biyopsi gibi invaziv tanı prosedürlerinden önce PFK veya diğer ajanlar kullanılabilir.

DDVAP hafif hemofilisi olan hastalardaki cerrahi veya diğer invaziv prosedürler için hemostatik ajan olarak tercih edilebilir [51, 52]. DDVAP'nin tekrarlanan dozları kısa zaman aralıklarında verildiğinde taşifilaksi meydana gelebilir ve 24 saatlik aralıkla verilen 2.doz FVIII aktivitesinde %30luk bir azalma meydana getirir. Olası taşifilaksi riski nedeniyle DDVAP, major cerrahi sonrası uzun süre hemostaz gerekiyor ise tercih edilmez [53].

DDVAP ve FVIII konsantrelerinin birlikte uygulanması ayrı ayrı uygulanmasının getirdiği dezavantajları elemek için uygun olabilir ancak, kombinasyon tedavisinde de deneyim ve bilgi eksikliği bulunmaktadır [53].

PFK'lar mevcut değilse DDVAP ve antifibrinolitikler (traneksamik asit veya EACA) replasman tedavisinde hemostatik destek olarak ilk kullanılabilen seçeneklerdir [52, 54]. Antifibrinolitikler arasında en iyi tolere edilebilen ve daha güçlü olan traneksamik asittir. Bu ajan özellikle mukozal kanamada özellikle etkilidir.

DDAVP'ye yanıtın (plazma FVIII aktivite düzeylerinde artış) yetersiz olduğu veya DDAVP'nin kontrendike olduğu (örn., önemli kardiyovasküler hastalığı olanlarda) hafif hemofili A hastalarında cerrahi hemostaz için DDAVP önerilmez. Taşifilaksi riski nedeniyle, hasta yakından izlenmedikçe ve böyle bir durumda pıhtılaşma faktörü konsantrisine geçilmedikçe DDAVP 3-5 günden fazla verilmemelidir. Bu nedenle, beklenen tedavi süresi 3-5 günden daha uzun olacaksa (örneğin, büyük ameliyattan sonra), DDAVP kullanımından en baştan kaçınılması gerekir. Ameliyat geçiren hemofili hastalarında, faktör replasmanının ötesinde yardımcı tedaviler gerekliyse, antifibrinolitikler ve topikal hemostatik ajanlar düşünülmelidir [17].

Cerrahi işlemlere preoperatif hazırlık: Öncelikle bir faktör inhibitörünün bulunmadığının doğrulanması, hastanın faktör konsantrilerine tepkisinin belirlenmesi ve işlemin kanama potansiyelinin belirlenmesi gerekir.

Perioperatif faktör replasman tedavisinin amacı faktör seviyelerini yeterli hemostatik aralıkta elde etmek ve sürdürülebilmesini sağlamaktır. Ameliyat başlamadan önce faktör seviyesi istenilen düzeyde (genellikle %80-%100) yükseltilmelidir [18].

Perioperatif faktör uygulaması gerektiren hastalar için preoperatif doz genellikle işlemde 30-60dk öncesinde, hastanın kilosu, temel faktör seviyesi, istenen faktör seviyesi inhibitör varlığı düşünülerek hesaplanır.

Preoperatif doz verildikten sonra rutin dental prosedürler hariç operasyona geçmeden önce faktör seviyesi kontrol edilmelidir.

Genel olarak, hemofili hastalarındaki cerrahi prosedürler geleneksel olarak majör veya minör olarak kategorize edilmiştir. Bu sınıflandırma genellikle prosedürle ilişkili tahmini kanama riskini belirtmek için kullanılmaktadır [55].

**Tablo 2.9.** Türk Hematoloji Derneği'nin 2021 yılında yayınladığı kılavuza göre minör ve major cerrahi işlemler

<b>Major cerrahi girişimler</b>	<b>Minör cerrahi girişimler</b>
Ortopedik işlemler	Santral venöz kateter takılması
Gastrointestinal girişimler	Yüzeysel dikiş işlemleri, dikiş alma
Kardiyovasküler girişimler	Lomber ponksiyon
Santral sinir sistemi girişimleri	Endoskopi
Göze yönelik işlemler	Bronskopi
Genitoüriner işlemler	Radyoaktif sinoviyektomi
Diş kökü kırıklarının geliştiği çekimler	Arteriyel kan gazı alma
Molar ve/veya çoklu diş çekimleri	Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
Tonsillektomi	Litotripsi
Karaciğer Biyopsisi	Basit diş çekimi
Sünnet	Artroskopi-Traqueostomi

**Minör Cerrahi:** Hemofili hastalarında küçük prosedürler bile yaşamı tehdit edebilecek kanama düzeylerine ulaşabilir. Terapötik hedef, cerrahi prosedüre bağlı olarak, %50-%100 arasındaki bir faktör seviyesine ulaşmaktır. İşlem sonrası idame replasman tedavisi major cerrahiler için gerekenden daha azdır ve 1-10 gün uygulanır. Mukozal yüzeyleri içeren küçük prosedürler 7-10 gün içinde ayrılan bir kabuklanma ile sonuçlanabilir. Bu da yetersiz bir hemostaz varlığında geç kanamalara neden olabilir. Bu hastalarda faktör replasmanını takiben antifibrinolitik tedavi eskar ayrılması nedeniyle oluşabilecek kanamayı engelleyebilir [18].

**Major Cerrahi:** Hemofili hastalarında bildirilen en yaygın genel ameliyat prosedürleri hernia, kolesistektomi ve gastro intestinal sistem prosedürleridir. Splenektomi, böbrek ve karaciğer nakli gibi diğer işlemler daha az sıklıkla olsa da birçok merkezde rutin olarak yapılmaktadır [56]. Hemofili kaynaklı major cerrahi prosedürlerden ise en sık uygulanan ortopedik prosedürlerdir.

Eğer major cerrahi işlem için postoperatif devamlı infüzyon planlanıyorsa, infüzyon genellikle işlemden önce, ilk bolus uygulandıktan sonra başlatılır.

Ameliyat sırasında beklenen kan kaybı nedeni ile FVIII ve FIX tüketimi artacağı için sürekli infüzyon başlamadan önce faktör seviyeleri takip edilmelidir [52].

Major cerrahilerde hedef preoperatif faktör seviyesi hastaya ve prosedüre göre değişmektedir. Genel öneri: Hemofili-A için %80-100 ve Hemofili-B için %60-80'dir ve postoperatif seviyelerin 10-14 gün içinde %50ye kadar düşmesi beklenir [17].

**Tablo 2.10.** Türk Hematoloji Derneği'nin 2021 kılavuzuna göre Hemofili A/B hastaları için "majör" cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı.

	Hemofili A			Hemofili B		
	Hedef Düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş Sıklığı (Saat)	Hedef düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş Sıklığı (saat)
Operasyondan hemen önce	80-100			60-80		
Operasyon Sonrası	60-80	1-3	8-12	40-60	1-3	12
	40-60	4-6	8-12	30-50	4-6	12
	30-50	7-14	12	20-40	7-14	24

**Tablo 2.11.** Türk Hematoloji Derneği'nin 2021 kılavuzuna göre Hemofili A/B hastaları için "minör" cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı

	Hemofili A			Hemofili B		
	Hedef Düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş Sıklığı	Hedef düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş Sıklığı
Operasyondan hemen önce	50-80			50-80		
Operasyon Sonrası	30-80	1-5	12-24	30-80	1-5	24

#### 2.4. Hemofili Hastalarında Görülen Oral Bulgular

Diş çürükleri ve periodontal hastalıklar başta hemofilik hastalar olmak üzere tüm bireyleri etkileyen iki ana ağız hastalığıdır. Bu iki hastalık davranış aracılıdır, bu nedenle hastaların bilgisinin artırılması ve aile ve arkadaşların işbirliği ile önlenebilir [57].

Konjenital kanama diyatezi olan kişiler, toplam popülasyonun çok küçük bir bölümünü oluşturur. Bu nedenle, diş hekimlerinin çoğunun bu tür hastalardaki diş problemleriyle ilgilenme konusunda deneyimi olmaması nedeniyle, bu tür hastaların tedavisi çoğu diş hekimi için zorlayıcı hale gelmektedir [58].

Hemofili nedeniyle, diş problemi olan çoğu hasta, prosedürler sırasında kanama korkusuyla tedavi almayı reddettiği için [59], bu hastalar için konu hakkında doğru bilgi gereklidir. Diş hekiminin hastalık ve spesifik yönleri hakkında farkındalığı, olası riskleri önlemek için tedavi planları sunmada yardımcı olur.

#### **2.4.1. Oral Hijyen**

Ağız sağlığı konusunda hasta eğitimi, diş sağlığı bakım ekibinin tüm üyelerinin sorumluluğundadır. Ağız sağlığı eğitimi, hastada profesyonel profilaksi, muayene ve tedavi için düzenli olarak geri gelme ihtiyacı konusunda bir farkındalık geliştirir [60]. Hastaların florür kullanımı gibi önleyici adımları tanımasına yardımcı olur.

Tüm bireyler için uygun diş bakımı gereklidir; ancak diş bakımının hemofilik hastaların genel sağlığını etkilemesi nedeniyle konu daha da önem kazanmaktadır. Doğuştan kanama bozukluğu olan hastalarda iyi bir ağız sağlığının olması ve bunun korunması bir önceliktir.

Hemofili hastalığının karmaşıklığı ile karşı karşıya kalan hemofili hastaları ve aileleri ağız ve diş bakımına yeterince dikkat etmemekte ve bu durum diş sağlığında ve genel sağlıkta olumsuz rol oynamaktadır. İnvaziv dental tedavilerin önlenmesinde bakımın rolü önemlidir [57].

Ayrıca, hemofili hastaları, ağız hijyeni prosedürlerini yerine getiremedikleri için diş çürüğü ve periodontal hastalıklara karşı sıradan insanlara göre daha hassastır [61].

Farklı ülkelerde hemofili hastalarındaki ağız hijyenini değerlendiren çalışmalarda kontrol grubuna göre hemofili hastalarının ağız hijyeni daha düşük bulunmuştur [58, 62, 63].

Kanama korkusu nedeniyle etkin fırçalama yapılamaması nedeniyle kötü ağız hijyeni görülebilmektedir [64, 65].

Ağız hijyeninin düşük olması kanama riski yüksek olan, daha invaziv prosedürlere olan ihtiyacı artırmaktadır.

Hemofili hastalarının dental tedavisindeki başarı, hematolog ve diş hekimleri arasındaki işbirliğinin sonucudur [66].

#### **2.4.2. Dişeti Kanaması**

Hemofili hastaları, rutin diş tedavisinin yaşamı tehdit edici olabilmesi nedeniyle belirli bir hasta grubudur. Tüm hemofili hastalarının %14'üne ve hafif tipli olguların %30'una şiddetli oral kanama atağını takiben ilk tanı konulduğu gösterilmiştir. En sık oral kanama bölgesi labial frenulum ve dildir [3, 67].

Hemofili A hastalarında yapılan çalışmalarda kanama sıklığının %29,9 olduğu, bunun da %9'unun ağız içi bölgelerden kaynaklandığı gösterilmiştir [68].

Diş fırçalama, gıda aşındırması veya periodontal hastalığı olan hastalarda, diş etinin daha ince bölgelerinin yüzeyine yakın genişlemiş kılcal damarların sayısı nedeniyle spontan kanama atakları meydana gelebilir [69].

Hemofili hastalarının kanama riski ile ilgili endişeleri nedeniyle invaziv tedavi ihtiyaçları olana kadar diş tedavisinden kaçınabilirler. Bu durum da periodontal hastalığın daha yüksek olmasıyla sonuçlanabilmektedir [70].

#### **2.4.3. Temporomandibular Eklem**

Hemofili hastalarında en önemli komplikasyonlardan biri de kas-iskelet sistemine olan kanamalardır ve bu kanamalar eklem içi kanama (hemartroz) şeklindedir.

Zamanla eklem içine tekrarlayan kanamalar (hemartrozlar), enflamasyon, sinovit, kartilaj ve kemik destrüksiyonuna yol açarak hemofilik artropatinin gelişmesine sebep olurlar.

Hemofilik artropati, hemofili vakalarında en önemli morbidite nedeni olması nedeniyle, eklem içi kanamaların önlenmesi tedavide primer amaçtır [71, 72].

Hemartrozlar herhangi bir eklemden görülebilse de genellikle diz, dirsek ve bilek eklemlerinde sıklıkla izlenmektedir.



Eklem içi kanama spontan bir şekilde başlayabildiği gibi alınan bir travma sonucu da ortaya çıkabilmektedir [73].

Hemofilik artropatide en çok etkilenen eklemler diz, dirsek, ayak bileği, ayak, kalça ve omuz olmasına rağmen [74]. bütün sinovyal eklemler, sinovyum iyi vaskularize olduğu için spontan kanamalara karşı hassastır [75].

Temporomandibular eklem (TME) de çiğneme sisteminin önemli bir elemanı olan, morfolojik ve fonksiyonel olarak kompleks bir sistemdir ve eklem iç yüzeyi sinoviyal sıvı salgılayan sinoviyal membran ile çevrilidir. Mandibula ve kafa kaidesi arasında bulunur ve çiğneme, nefes alma ve konuşma gibi temel fonksiyonlara katkıda bulunur [76]. TME, mandibular kondil, eklem diski ve vücuttaki en karmaşık hareketlerden sorumlu olan temporal kemiğin glenoid fossasından oluşur. Bir sinoviyal eklem olarak TME, temporal kemiğin glenoid fossasını, mandibular ramusun kondiler çıkıntısını ve eklem diskini temsil eden üç ayrı mezenkimden gelişmiştir [77].

Temporomandibular bozukluklar (TMB) ise, çiğneme kasları, temporomandibular eklem ve ilişkili dokuları içeren bir grup kas-iskelet ve nöromüsküler durumu kapsar [78].Değişen kondil-disk fonksiyonu çeşitli semptomlara ve işlev bozukluklarına neden olur. Temporomandibular eklem bozukluklarının temel klinik belirtileri baş-boyun, kulak, yüz, çene ağrısı, eklem sesleri, ağız açıklığında ağrı, ağız açık veya kapalı kilitlenme şeklindedir [79]. TMB belirtileri ve semptomları son derece yaygındır. Epidemiyolojik araştırmalar, genel popülasyonun %40 ila %75'inde bazı TMB belirtileri olduğunu göstermektedir [80]. TMB etiyolojik faktörleri arasında travma, parafonksiyon, cinsiyet ve hormonal faktörler, sistemik faktörler, çiğneme sisteminin aşırı kullanımı, psiko-sosyal ve davranışsal faktörler sayılabilir [81].

Hemofili hastalarında görülebilen temporomandibular eklem kanamaları, çeşitli derecelerde mandibular hareket kısıtlılığına ve ankiloz ile sonuçlanabilecek kademeli dejenerasyon ve disfonksiyona neden olabilir [82]. Kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda TMB ile ilgili çok az yayın vardır [83]. Yapılan kısıtlı

sayıdaki çalışmalarda ise hemofili hastalarında hemartrozun TME’yi büyük eklemleri etkilediği gibi etkileyebileceği belirtilmiştir [84].

Literatürde bu konu ile ilgili yapılmış iki orijinal çalışma bulunmaktadır [82, 83]. Khokhrin ve ark. [82] 2012 yılında 12-57 yaş arası 45 erkek hemofili hastasının TME'sini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar kontrol grubu oluşturmadan sadece hasta grubu üzerinden ve kişisel kriterlere göre değerlendirmeler yapmışlardır. Diğer çalışmada ise Guimaraes ve ark.[83] orta ve şiddetli hemofili A ve B hastalarında TMD prevalansını kontrol grubuyla karşılaştırarak değerlendirmişlerdir.

Khokhrin ve ark. hemofili hastalarında TMB prevalansını yüksek (%77) bildirirken Guimaraes ve ark. hasta ve kontrol grubu açısından herhangi bir fark bulamamışlardır. Bunun da hemofili hastalarının hayatları boyunca birçok ağrılı kanama olayı geçirmesi ve bunun sonucunda da ağrı eşiklerinin yükselmesi ile ağrıya karşı tolerans geliştirmeleri ve buna bağlı olarak TME hemartrozdan etkilense bile klinik olarak gözlenebilecek belirti ve bulguları olmayabileceğini düşünmüşlerdir.

Ancak bu konuyla ilgili daha ileri çalışmalara olan ihtiyaç her iki çalışmada da belirtilmiştir.

#### **2.4.4. Azalmış Kemik Yoğunluğu**

Osteoporoz, “düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı” olarak tanımlanmaktadır ve kemiğin en yaygın metabolik bozukluğudur. Kemik yoğunluğunda bir azalma ve kemik kırılgenliğinde bir artış olmaktadır [85]. Yapılan çalışmalarla kemik kütlesinin %80 oranda genetik yatkınlık faktörleri ile belirlendiği, %20'sinin ise çevresel faktörlerce etkilendiği bildirilmiştir [86].

Azalmış kemik yoğunluğu çok faktörlüdür; ilerleyen yaş, kalıtım, hipogonadizm, kronik steroid kullanımı, alkol, kalsiyum ve D vitamini alımı, kilo, kronik hastalık, sigara ve kısıtlı fiziksel aktivite gibi faktörler kemik kütlesini etkileyecektir [87, 88].

Kemik yoğunluğunda daha fazla azalmayı önlemek için riski yüksek olduğu bilinen hastalıklarda azalan kemik yoğunluğu taranmalıdır. Talasemi ve hematolojik maligniteler gibi bazı hematolojik bozukluklarda azalmış kemik yoğunluğunun yüksek insidansı zaten bildirilmiştir [89].

Hemofilili bireylerde azalmış kemik yoğunluğu birçok faktörle ilişkili olabilir. Ana neden olarak eklemlerdeki kanama nedeniyle kısıtlanan fiziksel aktivite, eklem deformiteleri, kas atrofisi olduğu düşünülmüş ve özellikle şiddetli hemofilili hastalarda ciddi atropatiye bağlı osteopeni ve son aşama olarak osteoporözün meydana geldiği görülmüştür [90, 91].

Ayrıca hemofili hastalarda tekrarlayan kanama ataklarından sonra kemik iliğinde hematopoez tetiklenmekte, osteoklastik hücreler hematopoetik bölgeleri genişletmekte, bu da azalan kemik yoğunluğunu şiddetlendirmektedir [92].

Özellikle şiddetli hemofilisi olan bireylerin, osteoporotik kırıklar için dört ile iki kat daha yüksek riskle karşılaşabildiği literatürde bildirilmiştir [93].

Mevcut literatürde, şiddetli hemofili A ve B'si olan bireyler arasında azalmış kemik yoğunluğunun yüksek oranda meydana geldiği gösterilmesine rağmen, ne yazık ki, bu durum, osteopeni ve son olarak osteoporoz, kırıklar oluşana kadar herhangi bir uyarı işareti göstermemektedir. Özellikle şiddetli hemofilisi olan bireylerin küçük yaştan itibaren şiddetli kanama ataklarına maruz kaldıkları düşünüldüğünde azalmış kemik yoğunluğu için erken tarama önem arz etmektedir [93].

Literatürde vücutta çeşitli taramalarla kemik yoğunluğu çalışmaları yapılmış olmasına rağmen vücuttaki en hareketli eklemlerden biri olan TME'de veya kemik yapım ve yıkımı en yüksek kemiklerden olan çene kemikleri ile ilgili hemofili hastalarında kemik yoğunluğunu bildiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

## 2.5. Oral Bulgulara Yönelik Klinik Parametreler

### 2.5.1. Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi (OHI-S)

İlk kez Green ve Vermilion tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır [94]. Ağız hijyenini hem debris hem de diştaşı değerlendirmesine göre yapar.

Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi (OHI-S) hem plak için debris indeksine (DI-S) hem de diş taşı indeksine (CI-S) sahiptir. Bu skorlar, plak indeksi veya diş taşı indeksi sağlamak için tek başlarına kullanılabilir veya bir ağız hijyeni indeksi sağlamak için birleştirilebilir.

İndeksin plak kısmı olan DI-S, dişler üzerindeki plak ve diğer artıkların sayısal bir değerlendirmesidir. Tüm dişleri temsil edecek şekilde seçilen altı diş puanlanır: maksiller birinci molar dişlerin bukkal yüzeyleri, mandibular birinci molar dişlerin lingual yüzeyleri ve maksiller ve mandibular sol santral kesici dişlerin labial yüzeyleri. Puanlama kriterleri diş yüzeyinde bulunan debris veya leke durumuna göre yapılır. Diş yüzeyinde debris veya leke olmaması 0 puandır. En yüksek puan 3'tür ve diş yüzeyinin 3'te 2'sini kaplayan debris varlığında verilir.

Birey için debris skoru aşağıdaki değerlerin toplanmasıyla elde edilir. Tüm yüzeyler için puanlar toplanır ve puanlanan yüzey sayısına bölünür. Popülasyon genelinde ortalama bir puan, her bir birey için debris puanları toplanarak ve birey sayısına bölünerek belirlenebilir.

İndeksin plak kısmı olan CI-S seçilen dişler üzerindeki diştaşı varlığının sayısal bir değerlendirmesidir.

Seçilen dişler diş taşı indeksi CI-S kullanılarak saptanır. CI-S skorunun 2 olması önemli miktarda supra-gingival diş taşı, bir miktar subgingival diş taşı ya da her ikisinin de olduğunu gösterir. Dişin üzerindeki diş taşı varlığına göre puan verilir. En düşük skor 0'dır ve diş yüzeyinde hiç diş taşı olmaması durumunda verilir. En yüksek puan 3'tür ve diş yüzeyinin 3'te 2'sinden fazlasının diş taşı ile kaplı olması nedeniyle verilir.

OHI-S skorunu belirlemek için (CI-S ve DI-S'nin birleşik skoru), tüm denekler için her iki endeksteki ortalama puanlar toplanır ve ardından toplam denek sayısına bölünür. Bu OHI-S puanları daha yüksek olup 0 ila 6 arasında değişmektedir. 6 puan, DI-S-3'te mümkün olan en yüksek puan, DI-S'te mümkün olan en yüksek puan ve CI-S'te mümkün olan en yüksek puan olan 3'tür. Birleştirilmiş OHI-S puanı ne kadarının debristen ne kadarının diş taşından kaynaklandığını göstermez. OHI-S skorunun 3 olması yoğun diş taşı birikimini, yoğun debris birikimini veya bunların bir kombinasyonunu gösterebilir. Bu nedenle, OHI-S skorunu birleştirmek yerine her iki bileşeni de dikkate almak genellikle yararlıdır.

### **2.5.2. Gingival İndeks (Gİ)**

Löe ve Silness [95] tarafından 1963'te geliştirilmiştir ve dişeti inflamasyonunun en temel bulgusu olan kanamayı ölçer.

Löe ve Silness'in Gingival İndeksi (Gİ) dişin dört tarafının her birinin değerlendirilmesidir: mezial, distal, lingual ve fasiyal. İndeks, diş etinin görsel muayenesi ve sulkusa nazikçe sondlama veya süpürme hareketi ile puanlanır. Her yüzeye bir puan verilir ve diş ortalama bir puan atanır. Ağız bölgeleri, seçilen dişler veya tüm ağız için Gİ puanları, diş puanlarının toplanması ve bu sayının incelenen diş sayısına göre ortalamasının alınmasıyla hesaplanır. Puanlamada inflamasyonun değerlendirilmesi amaçlanır. İnflamasyonu dişetin inflamasyona kanama, renk değişikliği veya ödem ile tepki vereceği esasına göre değerlendirir. En düşük puan 0'dır ve inflamasyonun herhangi bir bulgusunun olmaması ile verilir. En yüksek puan ise 3'tür ve ileri derece inflamasyon bulgularının görülmesi ile verilir.

Bu indekste 2 puan sondlamada kanama olduğunu gösterir. Genel olarak, 1'den büyük bir diş skoru, bireysel veya popülasyon, sondlamada kanama ile karakterize orta düzeyde inflamasyon olduğunu gösterir.

### **2.5.3. Dişeti Kanama Zamani İndeksi (DEKZİ)**

David Nowicki [96] tarafından 1981 yılında uyarılmış diş eti kanamasının oluşması için gerekli süre ile Löe'nin Gingival İndeksi (Gİ) arasındaki ilişkiyi

belirlemek ve dişeti kanama süresine dayalı bir klinik indeks geliştirmek amacı ile tanımlanmıştır.

Bu indekste sondlama işlemi yine dişeti cebi içerisinde hafif direnç hissedene kadar gezdirilir. Oluşan kanama değerlendirir. Eğer 15 saniye içinde kanama gözlenmezse işlem tekrarlanır [96]. Dişeti kanaması hafif uyarımdan sonra dişetinin kanamaya tepki verme zamanı üzerinden ölçülür. En düşük skor 0'dır ve 15 saniye ara ile 2 defa sondlama ile uyarımdan sonra kanama gözlenmezse verilir. En yüksek skor 4'tür ve spontan kanama gözleniyorsa verilir.

Nowicki yaptığı çalışmanın sonucunda kanama zamanı indeksi ile diğer indeksler arasında yüksek bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Kanama zamanı indeksinin diş eti iltihabını değerlendirmek için doğru ve objektif bir klinik araç olarak tek başına kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

#### **2.5.4. DMFT İndeksi**

İlk olarak 1938 yılında Klein ve Palmer [97] tarafından tanımlanmıştır.

Bireye ait çürük, çürük nedeniyle çekilmiş ve dolgulu dişlerin toplam sayısını ifade eden DMFT (decayed, missing, filled teeth) indeksin temel amacı, farklı topluluklardaki çürük durumunu anlamlı bir şekilde karşılaştırabilmektir [98].

DMFT değerlendirmesi sırasında kullanılan parametrelerde D değeri kavitasyon gösteren çürük dişi, M değeri çekilmiş daimî dişi, F değeri dolgulu daimi dişi, T ise toplam diş sayısını ifade etmektedir.

Dişlerin yüzeyleri görünür ışık altında değerlendirilir. Değerlendirme sırasında ayna ve yuvarlak uçlu sond kullanılır.

Her bir diş veya yüzey için tek bir skor verilir; örneğin restore edilmiş dişte veya yüzeyde bulunan sekonder çürük sadece D skorunu alır. Yetişkinlerde üçüncü molarların dahil edilip edilmemesi durumuna göre DMFT değeri 0 ile 28/32 arasında değer alır.

Topluluk değerlendiren ölçümlerde tüm bireylerin DMFT değerleri toplanır ve bu toplam değer birey sayısına bölünerek ortalama değer bulunur.[98]

DMFT indeksi; basit, pratikte kolay uygulanabilen ve toplum bazlı araştırmalarda bile yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır.[99]

### **2.5.5. Fraktal Analiz (FA)**

Trabeküler devamlılık, kemik geometrisi, kemikte mikrohasarlar, kemik dokusunun mimarisi ve mineralizasyon miktarı gibi birçok faktör kemik kalitesini etkilemektedir [100].

Kemik yapısının analizinde, geçmişte genellikle kemik mineral yoğunluğu ölçümleri kullanılmaktayken bilgisayarlı tomografinin kullanılmaya yaygınlaşması ile kemik dansite ve Hounsfield Unit ölçümleri de kullanılmaya başlanmıştır [101].

Ancak güncel çalışmalar ile kemik kalitesinin ölçülmesinde tek başına yoğunluk ölçümlerinin yeterli olmadığı, trabeküler mikro-analizin de ölçülmesinin gerekliliği ortaya konulmuştur [102].

Fraktal Analiz (FA) ilk başta ekonomide olmak üzere tıp ve diş hekimliğinde hücre biyolojisinde, implant cerrahisinde, şiddetli periodontitis değerlendirmesinde, TME seslerini dinlemek gibi birçok farklı alanda kullanılmaktadır [103-106]. Literatürde, orak hücreli anemi hastalarının, kronik böbrek yetmezliği hastalarının, Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarının çene kemikleri Fraktal Analiz metotları ile incelenmiş; Fraktal Analizin, trabeküler kemik yapıyı değerlendirmede ucuz, kolay ulaşılabilinen bir yöntem olduğu düşünölmüştür [107-109].

FA düzensiz ve karmaşık vücut yapılarının matematiksel olarak değerlendirilmesine imkan sağlayan bir yöntemdir [110]. Bu yöntemin niceliksel sonucu Fraktal Boyut değeridir.

Radyograflar üzerinden hesaplanan Fraktal Boyut (FB) trabeküler kemik yoğunluğu ve kemik mineral kaybı hakkında bilgi verir. Literatürdeki araştırmalar trabeküler kemik ile FB arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir [106, 111].

FA için kullanılan yöntemler 2 grupta toplanabilir; bunlar, iki nokta arasındaki mesafe ölçümü ve hacim ölçümü.

En çok kullanılan yöntem olan mesafe ölçümünde uzunluk birimi olarak pikselin bir kenar uzunluğu kullanılırken, hacim ölçümüne göre hesaplanan yöntemlerde hacim birimi olarak pikselin çevresi kullanılır [112].

Mesafe ölçümüne dayalı yöntemler Richardson metodu, kutu sayma metodu ve dilatasyon metodudur ve bunlar arasında en sık kullanılan ve kolay ulaşılabilen yöntem kutu sayma metodudur [108, 112]. Kutu sayma metodunda trabeküler kemik morfolojisi ve kemik iliği boşlukları incelenebilmektedir.

FA dijitalleştirilmiş görüntülerden hesaplanabilir ancak bu görüntülerin önceden işlenmesi gerekmektedir [110].

White ve Rudolph 1999 yılında trabeküler kemiğin morfolojik özelliklerini ölçen bir bilgisayar programı (NIH Image yazılımı) tanımladılar [113].

Yazarlar burada trabeküler kemiği vurgulamak için görüntüleri standardize etmenin adımlarını detaylandırmışlardır.

Bu standardizasyonda ilk olarak; görüntü alımından sonra, varyasyonları önlemek için yüksek çözünürlüklü ve sıkıştırılmış görüntüler kaydedildi. Daha sonraki aşamalar, ilgi alanlarının (*region of interest*= ROI) belirlenmesini ve kırılmasını, ardından ROI'nin çoğaltılmasını ve bulanık bir *Gauss* filtresiyle ( $\sigma = 35$  piksel, çekirdek boyutu =  $33 \times 33$ ) parlaklıktaki büyük ölçekli değişikliklerin kaldırılmasını içermektedir. ROI'nin orijinal görüntüden çıkarılması, her bir piksel konumuna 128 gri değer eklenmesi, ikili hale getirme, aşındırma, genişleme, ters çevirme ve iskeletleştirme de bu sekanstaki olaylardır.

Görüntü hazırlandıktan sonra, kutu sayma metodunda (box counting) kutular içeren bir ölçek (boyutları 2-64 piksel arasında değişen kutulardan oluşur)



hesaplanması planlanan trabeküler yapının üzerine yerleştirilerek trabeküler kemik içeren kutu sayısı hesaplanır. Hesaplanan kutu sayısı ile kılavuzdaki toplam kutu sayısının logaritmik ölçekte grafiği çizilerek oluşturulan doğrunun eğimi bize FB değerini vermektedir [108].

FA ile elde edilen FB değerinin büyük olması kemik içerisindeki boşlukların daha az olduğunu göstermektedir [114, 115].

### **2.5.6. Radyomorfometrik Analizler**

Diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan ekstraoral görüntüleme tekniklerinden biri olan panoramik radyografilerden kemik kütlesi ve trabeküler mimarinin ölçülmesi amacıyla panoramik radyomorfometrik indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler panoramik radyografelerde çene kemiklerinin kemik kalitesini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir [116, 117].

Radyolojik olarak kortikal kemik trabeküler kemiğe göre daha kolay ve net izlenebildiği için ölçüm gerektiren ve sayısal değerlerin kullanıldığı çalışmalarda radyomorfometrik veriler kullanılmaktadır [118].

Panoramik radyograflar üzerinden yapılabilen radyomorfometrik indekslerden Mental İndeks (Mİ), Panoramik Mandibular İndeks (PMİ) ve Alveolar Kret Oranı (AKO) mandibulada kortikal kemik değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır [118].

Mİ, mental foramen hizasında mandibular korteks genişliğinin ölçümüdür. Bu yöntemde göre öncelikle radyograf üzerinde mental foramen saptanır, daha sonra mental foramen merkezi ile mandibula alt sınırının teğeti çizilir. Mental foramen merkezi ile çizilen çizgi birleştirilerek ölçüm yapılır.

PMİ, kortikal genişliğin mental foramenden mandibula alt sınırına kadar olan uzaklığın oranıdır [118].

AKO, mandibulanın alt sınırının kret tepesine olan mesafesi ile mandibulanın alt sınırının mental foramenin alt sınırına olan mesafesinin oranıdır. Ölçüm için ilk

önce alt çene mental foramen bölgesinin korteks sınırına teğet olan bir hat belirlenir, daha sonra mental foramenin alt sınırından kortekse paralel bir doğru çizilir. AKO ölçümü bu iki doğruyu dik olarak kesen hat üzerinden yapılır [119]. Birçok çalışmada mandibulanın yüksek AKO indeks değerlerinin daha düşük kemik mineral yoğunluğu veya osteoporotik değişiklikler ile ilişkili olabildiği bildirilmiştir [120, 121].

Mİ, PMİ ve AKO ölçümlerinin referans noktası mental foramendir ve bu bölge çiğneme kasları ile ilişkili olmayıp mental foramenin mandibula alt sınırına olan uzaklığının yaşlanma, alveolar kret rezorpsiyonu gibi etmenler ile değişmediği birçok çalışma ile belgelenmiştir [118, 119].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Grubunun Oluşturulması**

##### **Çalışma Grubuna Dahil Edilme Kriterleri**

Şiddetli hemofili A veya B teşhisi konulmuş olması

Herhangi ek bir kronik sistemik sağlık probleminin bulunmaması

18 yaşından büyük, 70 yaşından küçük olması

Sigara vb. bir oral yapıları etkileyebilecek bir alışkanlığın olmaması

Ağız içi hareketli protez kullanmaması

Son 6 ay içerisinde oral yapıları etkileyebilecek ilaç kullanmaması (antibiyotik, bifosfonat, antipsikotik ilaç vb.)

Hacettepe Üniversitesi Hematoloji anabilim dalı tarafından kontrolleri yapılan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalar

##### **Çalışma Grubuna Dahil Edilmeme Kriterleri**

18 yaşından küçük olma, 70 yaşından büyük olma

Hemofili dışında ek bir kronik sağlık probleminin bulunması

Sigara kullanımı

Ağız içi parsiyel veya total protez kullanımı

Son 6 ay içerisinde antibiyotik vb. ilaç kullanımı

Çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi şiddetli (Faktör düzeyi  $<1$ ) hemofili hasta grubudur.

Kadın-erkek oranı, Hemofili grubu ve yaş özelliklerine göre dağılımları Tablo 3.1 ve 3.2’de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun cinsiyet ve Hemofili özelliklerine göre dağılımı

Hemofili A	38	K	7	Kadın	10
		E	31		
Hemofili B	10	K	3	Erkek	38
		E	7		

**Tablo 3.2.** Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş özelliklerine göre dağılımı

Yaş	Toplam (48)
18-25	9 (%18.75)
26-35	8 (%16.67)
36-45	19 (%39.58)
46-55	8 (%16.67)
56+	4 (%8.34)

### 3.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması

#### Kontrol grubu seçimi

18 yaş üzeri hastalar

Herhangi bir sistemik sağlık problemi bulunmayan hastalar

Son 3 ay içerisinde herhangi bir ilaç kullanımı bulunmayan hastalar

Sigara kullanımı olmayan hastalar

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çene Cerrahisi anabilim dalı’na muayene için başvurmuş ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu hastaların cinsiyet ve yaş özelliklerine göre dağılımları Tablo 3.3 ve 3.4’de verilmiştir.

**Tablo 3.3.** Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun cinsiyet özelliklerine göre dağılımı

Cinsiyet	Toplam (%)
Kadın	12 (%24,48)
Erkek	37 (%75,52)

**Tablo 3.4.** Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş özelliklerine göre dağılımı

Yaş	Toplam (49)
18-25	7 (%14,28)
26-35	13 (%26,53)
36-45	11(%22,44)
46-55	9 (%18,36)
56+	9 (%18,36)

### 3.3. Kaydedilen Veriler

#### 3.3.1. Demografik Veriler

Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri

#### 3.3.2. Hemofili Tipi ve Yüzdesi

Çalışma grubunun tamamı şiddetli tip ( $F < \%1$ ) Hemofili A ve B hastalarından oluşmaktadır.

#### 3.3.3. Ağız İçi Yapılan Ölçümler

##### Oral Hijyen İndeksi (OHİ-S)

Ağız ve diş sağlığının göstergesi olarak basitleştirilmiş oral hijyen indeksi kullanılmıştır. Tüm anterior ve posterior dişlerin temsilcisi olarak 16-26-11-31-36-46

numaralı dişler değerlendirilmiştir. Ölçümler dişlerin 4 yüzeyinde yapılmıştır. Her dişin 4 yüzeyi skorlanmış ve elde edilen skor 4'e bölünerek dişe ait skor elde edilmiştir. Dişlerin skorları birbirleri ile toplanıp diş sayısına bölünerek kişiye ait skor belirlenmiştir. Debris ve diştaşı indeksi olarak 2 alt grupta incelenen OHI-S indeksinin elde edilmesi için debris indeksi (DI) ve diştaşı indeksi (CI) değerleri toplanmıştır.

**Tablo 3.5.** Debris değerlendirme İndeksi

<b>0</b>	Debris yok,
<b>1</b>	Diş yüzeyinin 1/3ünden az yumuşak debris,
<b>2</b>	Diş yüzeyinin 1/3ünden fazla 2/3ünden az yumuşak debris
<b>3</b>	Diş yüzeyinin 2/3ten fazla yumuşak debris

**Tablo 3.6.** Diş taşı değerlendirme İndeksi

<b>0</b>	Diş taşı yok,
<b>1</b>	Diş yüzeyinin 1/3ünden az diş taşı,
<b>2</b>	Diş Yüzeyinin 1/3ünden fazla 2/3ünden az supragingival diş taşı, servikalde bölgesel subgingival diştaşı bulunabilir
<b>3</b>	Diş yüzeyinin 2/3ünden fazla diş taşı ve servikalde bant şeklinde subgingival diş taşı bulunur

**Tablo 3.7.** OHI değerleri

<b>0.0-1.2 arası</b>	Klinik olarak iyi
<b>1.3-3.0 arası</b>	Klinik olarak orta
<b>3.1-6.0 arası</b>	Klinik olarak kötü

### Gingival İndeks (Gİ)

Dişetindeki inflamasyonun derecesini değerlendirmek için Loe ve Sillness'in gingival indeksi kullanılmıştır. Çalışmamızda 12, 16, 24, 32, 36, 44 numaralı dişler kullanılmıştır. Her dişin dört yüzeyi de skorlanmış ve elde edilen skor dörde bölünerek dişe ait skor belirlenmiştir. Her dişin skorlarının toplanıp diş sayısına bölünmesi ile kişiye ait Gingival İndeks değeri belirlenmiştir.

**Tablo 3.8.** Gİ skorlaması

0	Sağlıklı Dişeti
1	Hafif iltihap, minimal renk değişikliği ve ödem varlığı, sondlamada kanama görülmez.
2	Orta dereceli iltihap, dişetinde kızarıklık, ödem vardır ve sondlamada kanama görülür.
3	Şiddetli iltihap, belirgin kızarıklık, ödem vardır ve spontan kanamaya eğilim görülür.

### **Dişeti Kanama Zamanı İndeksi**

Dişetindeki stimülasyonla kanama zamanını değerlendirmek için kullanılmıştır. 11-16-26-31-36-46 numaralı dişler 4 yüzeyinden değerlendirilmiş ve her bir diş için yüzey skorları toplamı dörde bölünerek elde edilen basit ortalama diş ait skor olarak belirlenmiştir. Dişlerin skorlarının toplanıp diş sayısına bölünmesi ile elde edilen basit ortalama ile de kişiye ait skor belirlenmiştir.

**Tablo 3.9.** DEKZİ Değerleri


0	İkinci işlemden sonra 15 saniye geçmesine rağmen kanama yok.
1	İkinci işlemden sonra 6-15 saniye içinde kanama var.
2	Birinci işlemden 11-15 veya ikinci işlemden 5 saniye sonra kanama var.
3	Birinci işlemden sonra 10 saniye içinde kanama var.
4	Spontan kanama var.

### **DMFT indeksi**

Daimi dişlerdeki çürük, dolgulu ve kayıp diş sayılarının toplamı ile hesaplanır.

DMFT hesaplamasında; konjenital eksik dişler, sürmemiş dişler, süpernümerer dişler, çürük harici bir sebeple kaybedilmiş dişler, çürük harici sebeplerle dolgu

yapılmış dişler, daimî dentisyonda bulunan persiste süt dişleri değerlendirilmeye dahil edilmemiştir (Şekil 3.1).

	<b>Hasta No:1</b>	
	Çürük Diş Sayısı (D)	5
	Eksik Diş Sayısı (M)	2
	Dolgulu Diş Sayısı (F)	2
	Toplam Diş Sayısı (T)	26
	Toplam DMFT Skoru	9

**Şekil 3.1.** Hemofili hasta grubundan bir hastanın kaydedilmesi örnek olarak gösterilmiştir.

Diş eksikliğinin tespitinde üçüncü molar dişler hariç molar dişler, premolar dişler, kanin dişler ve kesici dişlerin eksiklikleri kaydedildi. Kök halinde olan dişler kemik içerisinde tamamen gömülü olmadığı sürece eksik diş olarak kabul edilmedi.

### 3.3.4. Panoramik Radyograflar Üzerinde Yapılan Ölçümler

Hastaların klinik muayene bilgilerinin içerisinde yer alan panoramik radyografların hepsinin aynı cihazda alınmış olmasına dikkat edildi.

Çalışmada kullanılan bütün panoramik radyografik görüntüler Mediadent Dentist (69.0kV, 5.9mA, 48.1mGycm) cihazında çekilmiştir.

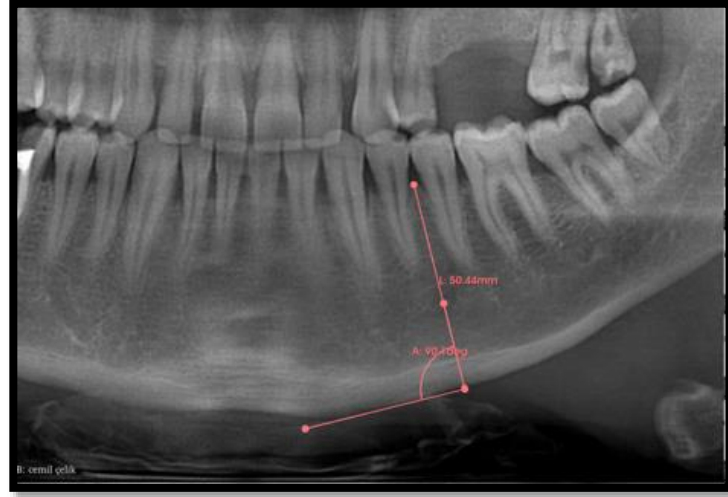
Hastaya ait farklı zamanlarda çekilmiş birden fazla görüntü olması halinde en yakın tarihli radyograf üzerinden ölçümler yapıldı. Radyograflarda görüntü kalitesinin yüksek olmasına ve inferior mandibular korteks ile her iki mental foramenin net görüntülenmiş olmasına dikkat edildi. Hasta konumlandırmasında hata bulunan veya artefakt içeren görüntüler çalışmaya dahil edilmedi.

### Mİ, PMİ ve AKO değerlendirilmesi

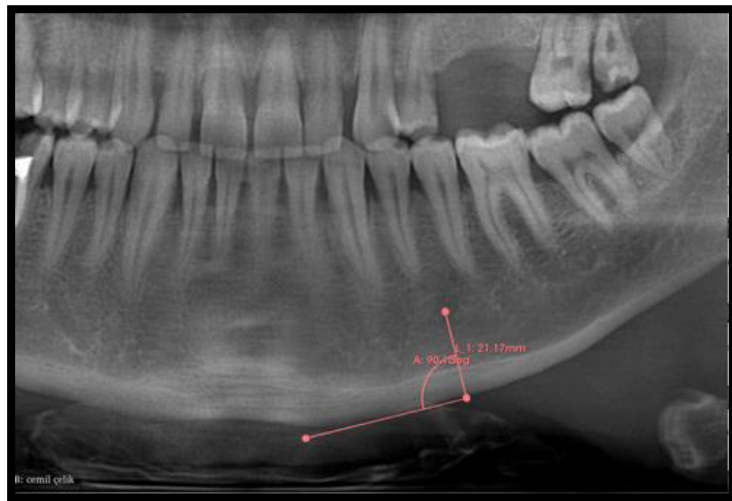
Ölçümler, panoramik radyograflar üzerinde genel kullanımına açık (<https://download.slicer.org/>) bir görüntü analiz programında yapıldı ve değerler kaydedildi.



AKO değerlendirilmesi için mandibular inferior kortekse teğet olan çizgiye dik ve mental foramenin merkezinden geçen doğru üzerinde alveolar tepesi belirlenmiştir. Aynı doğru üzerinde alveolar kret tepesinin mandibula alt sınırına olan uzaklığın mental foramen merkezinden mandibula alt sınırına olan uzaklığının oranı hesaplanarak AKO hesaplanmıştır [119].



a)

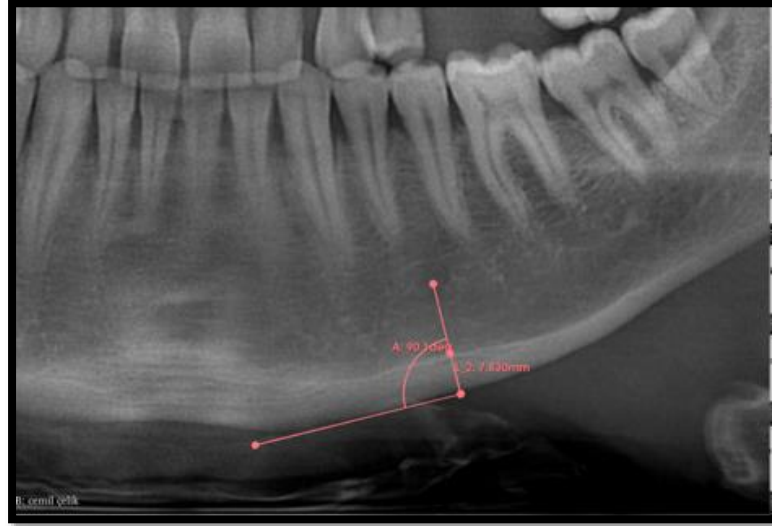


b)

### Şekil 3.2. Panoramik radyograftan ölçümlerin yapılması

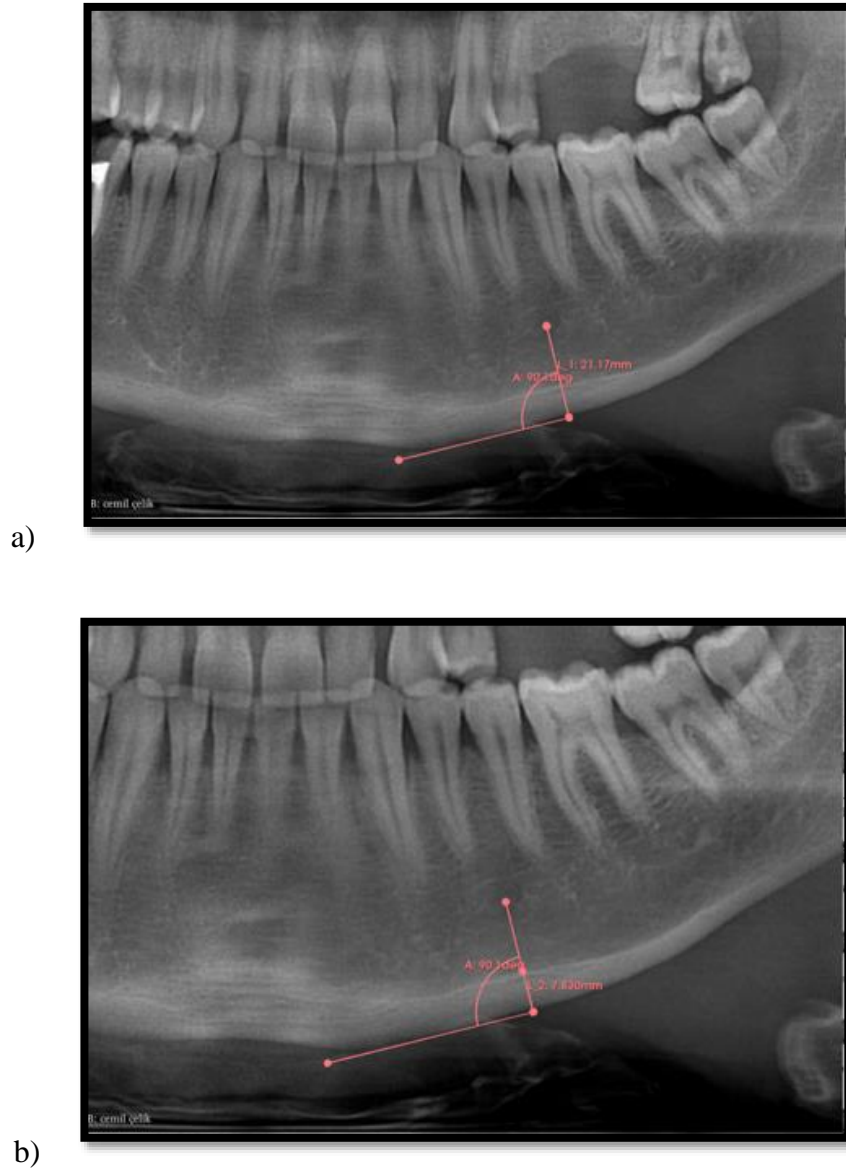
(a) resimde AKO hesaplaması için mandibular kortekse ve mental foramen merkezinden geçen çizgi çizilmiş ve bu çizgiden geçen doğru üzerinde alveolar kret tepesinin mandibula alt sınırına olan mesafesi ölçülmüştür. (b) resimde yine aynı doğru üzerinde mental foramenden mandibula alt sınırına olan uzaklık ölçülmüştür.

Mİ [122] panoramik radyografıta, mental foramen bölgesinde mandibula alt sınırından geçen bir teğet oluşturuldu ve bu teğete dik olacak ve mental foramenin merkezinden geçecek şekilde bir çizgi çizildi. Bu çizgi boyunca kortikal genişlik ölçüldü. Sağ ve sol bölgede ayrı olacak şekilde gerçekleştirildi ve iki değerin ortalaması Mİ olarak alındı (Şekil 3.3).



**Şekil 3.3.** Mental foramenden geçen ve mandibula alt sınırına dik olan doğru üzerinden Mental İndeks değerini veren kortikal genişliğin ölçülmesi

PMİ [118] mental foramen bölgesinde mental foramen merkezinden geçen, mandibula alt sınırından geçen teğete dik olacak şekilde bir çizgi çizildi. Bu çizgi üzerinde mental foramenin merkezinden mandibula alt sınırı arasındaki mesafe ölçüldü. Mandibular korteks genişliğinin mental foramen ile mandibula alt sınırı arasındaki mesafeye oranı panoramik mandibular indeks değerini vermektedir.



**Şekil 3.4.** Panoramik radyograftan ölçümlerin yapılması

a) Şekilde mental foramenden geçen ve mandibula alt sınırına dik olan doğru üzerinde mental foramen ile mandibula alt sınırı arasındaki mesafenin ölçümü. b) Şekilde aynı doğru üzerinde mandibular korteks genişliği ölçümü.

### 3.4. Fraktal Analiz

FA için tüm işlemler aynı kişi tarafından genel kullanıma açık bir program olan ImageJ (1,52p) (National Institutes of Health, Bethesda, MD @; <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Program kalınlık farklılıkları ve yumuşak dokunun varlığı gibi görüntüdeki büyük ölçekli parlaklık değişimlerini kaldırmak için tasarlanmıştır.

Ölçümler White ve Rudolph [113] tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

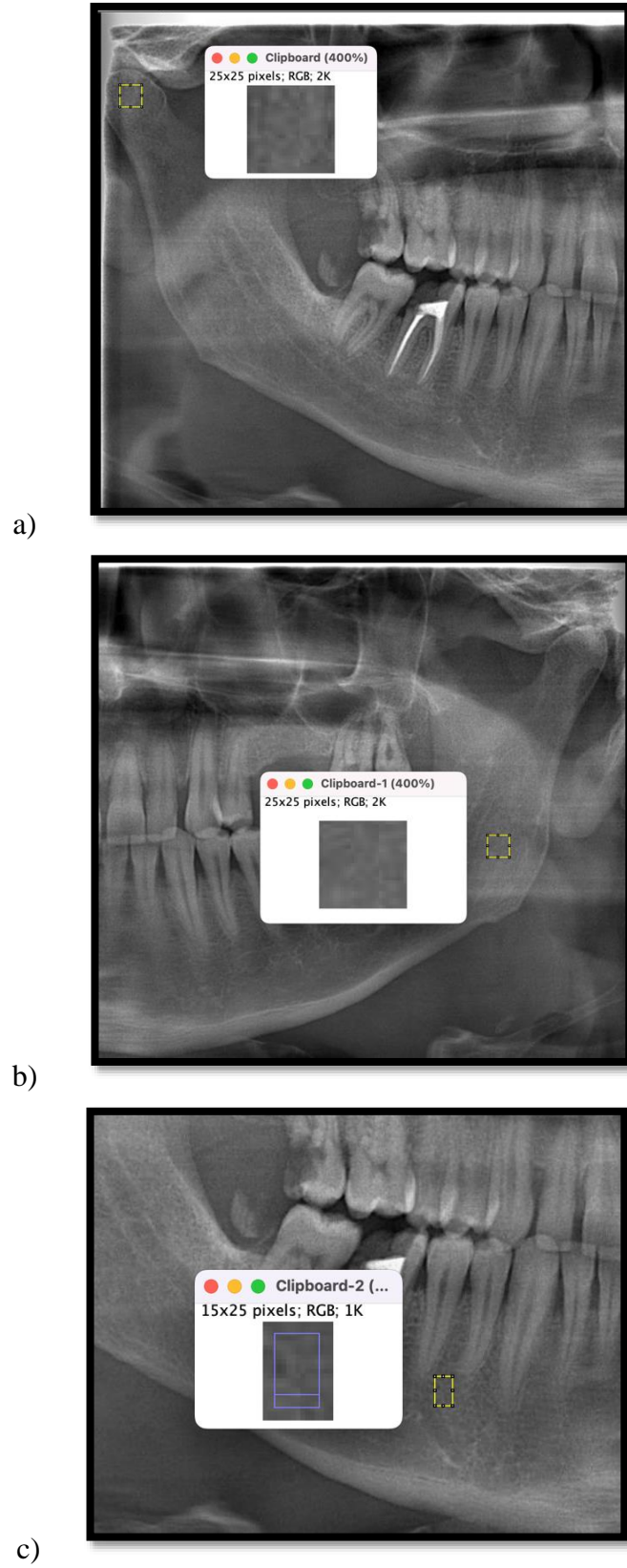
FB ölçümünde kullanılacak hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin panoramik görüntüleri Planmeca Romexis 3.8.3 (Helsinki, Finlandiya) programından 16 bit derinliğinde TIFF formatında dışarı aktarıldı.

Ölçümler yapılırken ilk olarak ROİ (region of interest) olarak alınacak kısımlar belirlenir. ROİ belirlenirken lamina dura, periodontal ligament aralığı ve mandibular sinir gibi anatomik yapıları içermemesine dikkat edilir. Bakteri plağının alveolar krete etkisi düşünülerek mümkün olduğunca apikalde konumlandırılır.

Çalışmada sağ ve solda simetrikleri bulunmak üzere 3'er tane toplam 6 adet ROİ belirlenmiştir. Kondil ve angulus ROİ'leri 25 x 25 piksel boyutunda premolar bölgedeki ROİ'ler 25 x 15 piksel boyutunda olacak şekilde belirlenmiştir. Daha sonra sağ ve sol bölgede ayrı olarak elde edilen sayısal değerlerin ortalamaları alınmıştır.

ROİ bölgeleri olarak; kondil, angulus ve ikinci premolar ile birinci molar arası bölge olarak belirlenmiştir.

Daha sonra panoramik radyograflarda belirlenen ROİ bölgeleri görüntüden kırılarak FA aşamasına geçilmiştir.



**Şekil 3.5.** Kondil (a) ve ramus (b) bölgesinden Fraktal Analiz için 25x25 piksel boyutunda görüntü kırılması. (c) premolar bölgeden 15x25 boyutunda görüntü kırılması.

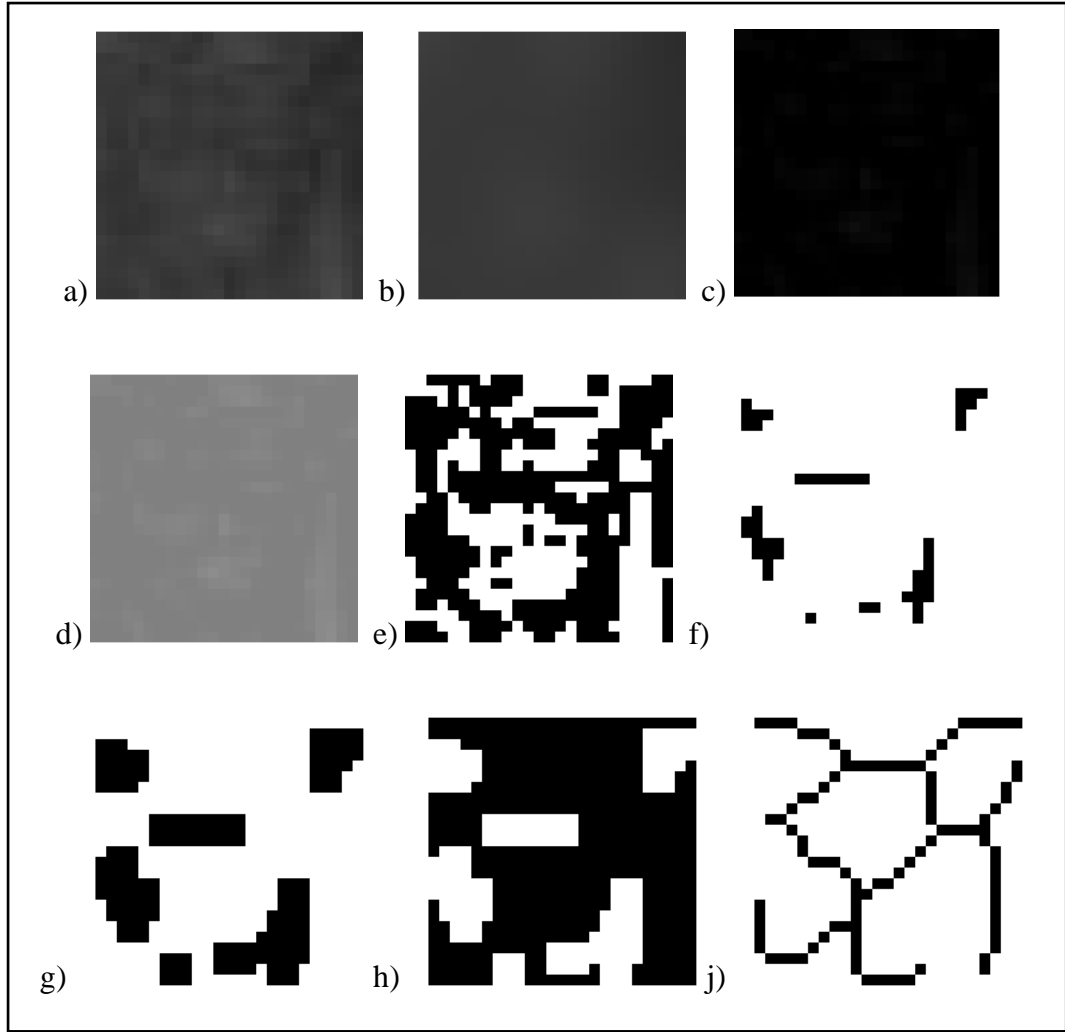
FA hesaplanırken; ilk olarak kırpılan görüntü (Şekil 3.5) çoğaltılır, görüntüdeki parlaklık değişimlerini ortadan kaldırmak amacı ile ilgili görüntü Gauss filtresi ( $\sigma=35$  piksel) kullanılarak bulanıklaştırılır (Şekil 3.6b). Bu adımda tüm ince ve orta ölçekli yapılar kaldırılır ve yalnızca yoğunluktaki büyük ölçekli varyasyonları korur.

Ortaya çıkan bulanık görüntü orijinalinden çıkarılır (Şekil 3.6c) ve her piksel konumuna 128 gri değeri eklenir (Şekil 3.6d). Burada amaç bu görüntüdeki kemik iliği boşluğu ve trabeküller gibi bireysel varyasyonların (parlaklık seviyeleri) yansıtılmasıdır.

Daha sonra son görüntüye 128'lik parlaklık değerine eşlenerek binarize görüntü elde edilir (Şekil 3.6d). Binarize görüntüde gürültüyü azaltmak için erozyon ve dilatasyon işlemleri uygulanır (Şekil 3.6 f-g).

Trabekülleri oluşturabilmek için görüntü ters çevrilir (Şekil 3.6h) ve iskeletleştirilir (Şekil 3.6j). Yani yalnızca merkezi piksel çizgisi kalana kadar aşındırılır. İskeletleştirilmiş görüntüde iskelet yapısı kemik yapısını ve iskelet dışı yapı da kemik iliğini temsil etmektedir.

İskeletleştirilmiş görüntüden Fraktal Boyut değeri elde edilir. Fraktal boyut elde etmek için görüntü boyutları 2,3,4,6,8,12,16,32,64 piksel olan karelere bölünerek trabeküllerin bulunduğu kareler ve görüntüdeki toplam kare sayısı hesaplanır. Bu değerlerin logaritmik ölçekte grafiği çizilerek grafikteki noktalara en iyi uyan doğru çizilir ve bu doğrunun eğimi, yapının karmaşıklık derecesini gösteren FB değerini verir.

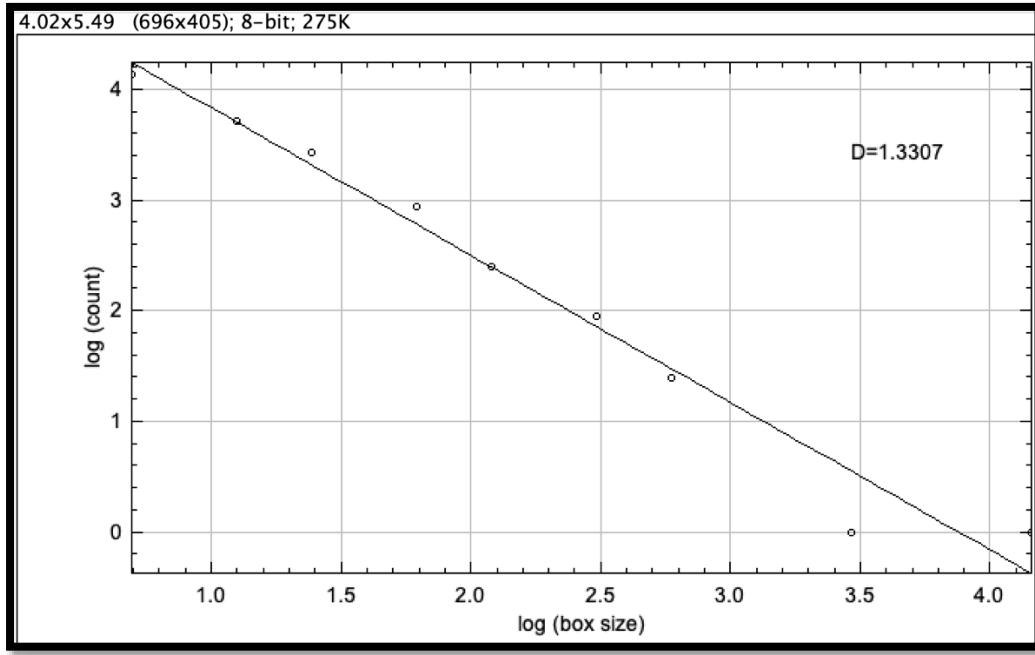


**Şekil 3.6.** Fraktal analiz basamakları

a) Dublike edilen görüntü b) Gauss Filtresi Uygulanması c) Filtre uygulanan görüntünün orijinal görüntüden çıkarılması d) Son görüntüye 128 gri değeri eklenmesi e) görüntünün binarize edilmesi f) Erozyon işleminin uygulanması g) Dilate edilmesi h) Görüntünün ters çevrilmesi j) İskeletleştirme ve elde edilen final görüntü [113].

	Label	C2	C3	C4	C6	C8	C12	C16	C32	C64	D
1	Result	62	41	31	19	11	7	4	1	1	1.331

**Şekil 3.7.** ImageJ yazılımında kutu sayma yöntemi kullanılarak Fraktal Boyut değeri elde edilmesi



**Şekil 3.8.** Grafikte doğrunun eğimi FB'yi vermektedir ve sağ üst köşede "D" ile gösterilmiştir.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics V23 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca, 25. ve 75. yüzdelerik değerleri verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk normallik testleri) değerlendirildi. Parametrik verilerin tanımlayıcı analizi ortalama ve standart sapma kullanılarak, parametrik olmayan veriler ise ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılarak sunuldu. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Student's t test / independent samples t test), sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçlarında anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  alındı.

Çalışmanın etki büyüklüğünü hesaplamak için parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda Cohen's d katsayısı kullanıldı. 0,20'den küçük değerler küçük, 0,20-0,50 arasındaki değerler orta, 0,80'den büyük değerler ise yüksek etki büyüklüğü olarak yorumlandı.



Parametrik test varsayımlarının sağlanamadığı durumlarda etki büyüklüğü ( $r$ ) katsayısı kullanılarak hesaplandı. 0,10'dan küçük değerler küçük, 0,10-0,30 arasındaki değerler orta, 0,50'den büyük değerler ise yüksek etki değeri olarak yorumlandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışmaya Katılan Bireylere Ait Veriler

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hematoloji anabilim dalında takip edilen ve bu çalışma için gönüllü olan 48 şiddetli Hemofili A hastasının muayene bulguları ile Diş Hekimliği Fakültesi'nde muayeneleri tamamlanmış 49 sistemik sağlıklı toplamda 97 hasta dahil edilmiştir. Tüm bireylerin yaş ortalamaları  $39,82 \pm 12,47$ 'dir. Toplamda çalışmaya dahil edilen bireylerin %22,7'si kadın, %77,3'ü erkektir. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı yüzdeleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Yaş ve Cinsiyet Dağılımları ve test değerleri

	Hasta	Kontrol	Toplam	p
Kadın	10	12	22	0,667
Erkek	38	37	75	
Yaş Ort.	38,82+12,47	42,2+13	39,82+12,47	0,077

### 4.2. Ağız İçi Muayene Bulguları

Ağız içi muayene bulguları olarak DI-S, CI-S, OHI-S, Gİ, DMFT, DEKZİ değerleri alınmıştır. İlk olarak tanımlayıcı istatistik yapılmış ve değerlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren DMFT indeksi parametrik test varsayımlarını sağladığı için iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Student's t test/ independent samples t test) ile değerlendirilmiştir. (Tablo 4.2.). Normal dağılım göstermeyen CI-S, DI-S, OHI-S, Gİ ve DEKZİ değerleri parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir. (Tablo 4.3.)

**Tablo 4.2.** DMFT değerlerinde ortalamaların eşitliği için t-testi

	N	Ort.+Std sapma	p	Etki büyüklüğü	
DMFT	Hasta	48	11,77+6,15	0,778*	0,054
	Kontrol	49	11,44+5,61		

Ort.: Ortalama, Std.: Standart sapma

\*:  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında DMFT indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Etki büyüklüğü Cohen's d katsayısı kullanılarak hesaplanmıştır. 0,054'lük bir etki büyüklüğü hesaplanmıştır. 0,20'nin altındaki değerler düşük etki değeri olarak nitelendirilmektedir.

**Tablo 4.3.** DI-S, CI-S, OHI-S, Gİ, DEKZİ için Mann-Whitney U testi sonuçları

	<b>Mann Whitney U</b>	<b>z</b>	<b>p</b>	<b>Etki büyüklüğü</b>
<b>DI-S</b>	726,000	2.894	0,001*	0,311
<b>CI-S</b>	776,500	3,261	0,004*	0,294
<b>OHI-S</b>	717,000	3,316	0,001*	0,337
<b>G.İ.</b>	212,500	6,958	<0,001*	0,706
<b>DEKZİ</b>	137,500	7,520	<0,001*	0,764

\*:  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında DI-S, CI-S, OHI-S, G.İ. ve DEKZİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

İstatistiksel olarak anlamlı farkın etki büyüklüğü (r) hesaplandığında CI-S, DI-S ve OHI-S değerlerinde orta derece, Gİ ve DEKZİ değerlerinde yüksek derece etki büyüklüğü hesaplanmıştır.

### 4.3. Panoramik Radyograf Üzerinden Yapılan Analizler

Panoramik radyograf üzerinden Mİ, PMİ, AKO değerleri hesaplanmıştır. İlk olarak tanımlayıcı istatistik yapılmış, daha sonra normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirilmiştir.

Normal dağılım gösteren Mİ ve PMİ değerleri parametrik test varsayımlarını sağladığı için iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Student's t test/ independent samples t test) ile değerlendirilmiştir (Tablo 4.4). Normal dağılım göstermeyen AKO değeri parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.5).

**Tablo 4.4.** Mİ değerlerinde ortalamaların eşitliği için t-testi

		N	Ort.+Std.sapma	p	Etki Büyüklüğü
Mİ	Hasta	48	5,82+1,21	0,00*	1,372
	Kontrol	49	7,43+1,14		
PMİ	Hasta	48	0,26+0,068	0,00*	2,844
	Kontrol	49	0,49+0,085		

Kontrol grubunun M.İ. ve P.M.İ. değerleri hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ( $p<0,001$ ).

\*Yapılan istatistik hesaplamının etki büyüklüğü Cohen's d katsayısına göre hesaplanmıştır. M.İ. için 1,372 ve P.M.İ için 2,844 değeri etki büyüklüğünün yüksek olduğunu göstermektedir.

**Tablo 4.5.** AKO değeri için Mann-Whitney U testi

	Mann-Whitney U	z	p	Etki Büyüklüğü
AKO	726	-2,894	0,001*	0,331

#### 4.4. Fraktal Analiz

Fraktal Analiz için hasta ve kontrol grubunda kondil, angulus ve premolarlar bölgeden sağ ve sol olmak üzere 6 bölgeden Fraktal Boyut hesaplanması yapılmıştır. Sağ ve sol bölgeden yapılan ölçümlerin ortalamaları alınmış ve kişiye ait Kondil Fraktal Boyut (KFB), Angulus Fraktal Boyut (AFB) ve Premolar Fraktal Boyut (PFB) olarak isimlendirilmiştir.

İlk olarak tanımlayıcı istatistik yapılarak ortalama değer, standart sapma, %25lik değer ve %75'lik değer hesaplanmıştır. Tanımlayıcı istatistik sonucu normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk normallik testi ile hesaplanmıştır.

Normal dağılım gösteren değerler iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Student's t test/ independent sample t test) ile, normal dağılım göstermeyen değerler Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz yapılmıştır. Analiz sonuçlarında  $p<0,05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Shapiro-Wilk normallik testi sonucunda KFB, AFB ve PFB değerlerinin normal dağılım göstermemesi sonucunda parametrik test varsayımları doğrulanmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

**Tablo 4.6.** KFB, AFB, PFB değerleri için Mann-Whitney U testi sonuçları

		N	Ortalama	Değerler Toplamı	z	p
KFB	Hasta	48	32,15	1543	-5,84	<0,01*
	Kontrol	49	65,51	3210		
AFB	Hasta	48	31,51	1512,5	-6,062	<0,01*
	Kontrol	49	66,13	3240,5		
PFB	Hasta	48	30,82	1479,5	-6,297	<0,01*
	Kontrol	49	66,81	3273,5		

Mann-Whitney U testinin sonuçlarına göre kontrol grubunun KFB, AFB ve PFB değerleri hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. ( $p < 0,001$ )

İstatistiksel olarak anlamlı farkın etki büyüklüğü hesaplanmıştır (Tablo 4.7.)

**Tablo 4.7.** KFB, AFB ve PFB için etki büyüklüğü (r).

	KFB	AFB	PFB
Etki büyüklüğü (r)	0,593	0,615	0,639

Etki büyüklüğü KFB, AFB ve PFB için 0,50'den büyük olup büyük etki büyüklüğü olarak değerlendirilmiştir.

#### 4.5. Elde Edilen Sonuçların Birbirleri ile Korelasyonları

Sayısal değerler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Korelasyon varlığı buna göre değerlendirilmiştir.

**Tablo 4.8.** Hasta grubu hastalarının ağız içinden yapılan klinik ölçümleri sonuçlarının birbirleri ile korelasyon değerleri

		DEKZİ	OHI-S	DI-S	CI-S	Gİ	DMFT	D	M
DEKZİ	Korelasyon katsayısı	1,000	0,018	-0,022	0,109	0,165	-0,033	-0,194	0,069
	p		0,906	0,882	0,463	0,262	0,822	0,192	0,640
	n	48	48	48	48	48	48	47	48
OHI-S	Korelasyon Katsayısı	0,018	1,000	.905**	.947**	<u>.362*</u>	<u>.383**</u>	-0,022	<u>.464**</u>
	p	0,906		<0,001	<0,001	0,011	0,007	0,882	0,001
	n	48	48	48	48	48	48	47	48
DI-S	Korelasyon katsayısı	-0,022	.905**	1,000	.762**	.346*	<u>.513**</u>	0,065	.490**
	p	0,882	<0,001		<0,001	0,016	<0,001	0,664	<0,001
	n	48	48	48	48	48	48	47	48
CI-S	Korelasyon katsayısı	0,109	.947**	.762**	1,000	.296*	.317*	-0,069	.390**
	p	0,463	<0,001	<0,001		0,041	0,028	0,646	0,006
	n	48	48	48	48	48	48	47	48
Gİ	Korelasyon katsayısı	0,165	<u>.362*</u>	.346*	.296*	1,000	0,197	-0,004	.329*
	p	0,262	0,011	0,016	0,041		0,180	0,979	0,023
	n	48	48	48	48	48	48	47	48
DMFT	Korelasyon katsayısı	-0,033	<u>.383**</u>	.513**	.317*	0,197	1,000	0,152	.700**
	p	0,822	0,007	<0,001	0,028	0,180		0,309	<0,001
	n	48	48	48	48	48	48	47	48

\*: Korelasyon katsayısının 0,20'den büyük 0,40'ten küçük olduğu değerler olup altı çizili ve koyu renk ile işaretlenmiştir.

\*\* : Korelasyon katsayısının 0,40 ve üzeri olduğu değerler olup altı çizili ve koyu renk ile işaretlenmiştir. OHI-S değerinin iki alt grubu olan DI-S ile CI-S değerleri birbirleri ile ilişkili olduğu için altı çizilmemiş ve koyu renkle işaretlenmemiştir.

**Tablo 4.9.** Kontrol grubundaki hastaların ağız içinden yapılan klinik ölçümleri sonuçlarının birbirleri ile korelasyon değerleri

		DEKZİ	OHI-S	DI-S	CI-S	Gİ	DMFT
DEKZİ	Korelasyon Katsayısı	1,000	<u>.611**</u>	<u>.525**</u>	<u>.464**</u>	<u>.813**</u>	0,123
	p		<u>&lt;0,001</u>	<u>&lt;0,001</u>	<u>0,001</u>	<u>&lt;0,001</u>	0,398
	n	49	49	49	49	49	49
OHI-S	Korelasyon Katsayısı	.611**	1,000	<u>.769**</u>	<u>.802**</u>	<u>.630**</u>	0,028
	p	0,000		<u>&lt;0,001</u>	<u>&lt;0,001</u>	<u>&lt;0,001</u>	0,849
	n	49	49	49	49	49	49
DI-S	Korelasyon Katsayısı	.525**	.769**	1,000	.295*	.509**	-0,056
	p	<0,001	<0,001		0,040	<0,001	0,703
	n	49	49	49	49	49	49
CI-S	Korelasyon Katsayısı	.464**	.802**	.295*	1,000	.464**	0,080
	p	0,001	<0,001	0,040		0,001	0,587
	n	49	49	49	49	49	49
Gİ	Korelasyon Katsayısı	.813**	.630**	.509**	.464**	1,000	0,187
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,001		0,198
	n	49	49	49	49	49	49
DMFT	Korelasyon Katsayısı	0,123	0,028	-0,056	0,080	0,187	1,000
	p	0,398	0,849	0,703	0,587	0,198	
	n	49	49	49	49	49	49
M	Korelasyon Katsayısı	0,191	0,110	-0,006	0,186	0,243	.754**
	p	0,189	0,450	0,965	0,201	0,093	<0,001
	n	49	49	49	49	49	49

\*: Korelasyon katsayısının 0,20'den büyük 0,40'ten küçük olduğu değerler olup altı çizili ve koyu renk ile işaretlenmiştir.

\*\* : Korelasyon katsayısının 0,40 ve üzeri olduğu değerler olup altı çizili ve koyu renk ile işaretlenmiştir. OHI-S değerinin iki alt grubu olan DI-S ile CI-S değerleri birbirleri ile ilişkili olduğu için altı çizilmemiş ve koyu renkle işaretlenmemiştir.

**Tablo 4.10.** Toplam bireylerin radyograf üzerinden yapılan Fraktal Analiz değerleri ile radyomorfometrik analiz değerlerinin birbirleri ile korelasyonları

		Kondil FB	Angulus FB	Premolar FB
AKO	Korelasyon katsayısı	.514**	.473**	.527**
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	n	97	97	97
PMİ	Korelasyon katsayısı	.512**	.522**	.554**
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	n	97	97	97
Mİ	Korelasyon katsayısı	.347*	.366*	.338*
	p	<0,001	<0,001	0,001
	n	97	97	97

\*: Korelasyon katsayısının 0,20'den büyük 0,40'ten küçük olduğu değerlerdir.

\*\* : Korelasyon katsayısının 0,40 ve üzeri olduğu değerlerdir.

Korelasyon değerleri incelendiğinde;

Hasta grupta; OHİ-S ile Gİ arasında düşük düzeyde ilişki, OHİ-S ile DMFT arasında orta düzeyde ilişki, OHI-S ile eksik diş (M) arasında orta düzey ilişki, DI-S ile DMFT indeksi arasında orta düzey ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 4.8).

Gİ, OHİ-S, DI-S, CI-S ile D.E.K.Z.İ arasında ise çok düşük düzeyde ilişki vardır (Tablo 4.8).

Kontrol grubunda; DEKZİ ile orta-yüksek düzeyde ilişki bulunan değerler OHI-S, DI-S, CI-S, Gİ değerleridir ve bu bütün bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.9).

Ve kontrol grubunda OHİ-S ile Gİ arasında orta düzey ilişki olduğu görülmüş olup, OHİ-S ile eksik diş (M) arasında anlamlı bir korelasyon hesaplanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen bütün bireylerin FB değerleri ile radyomorfometrik analizleri incelendiğinde ise her iki gruptaki bütün değerler birbirleri ile orta-yüksek derecede korele oldukları bulunmuş olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.



**Tablo 4.11.** Kadın bireyler arasında hasta ve kontrol grubunun Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Cinsiyet		HASTA			KONTROL			p
		n	Standard Sapma	Ortanca	n	Standard Sapma	Ortanca	
Kadın	KFB	10	0,03	1,31	12	0,04	1,33	.539
	AFB	10	0,02	1,31	12	0,04	1,36	.011*
	PFB	10	0,04	1,19	12	0,03	1,22	.003*
	DI-S	10	0,77	1,33	12	0,43	0,71	.050*
	CI-S	10	0,73	0,58	12	0,51	0,50	.923
	OHI-S	10	1,42	1,75	12	0,69	1,41	.346
	Gİ	10	7,63	2,10	12	0,55	0,38	<.001*
	DEKZİ	10	0,40	2,50	12	0,60	0,50	<.001*
	DMFT	10	6,84	14,50	12	4,60	16,00	.381
	M	10	2,88	3,00	12	4,68	7,00	.021*
	AKO	10	0,40	2,00	12	0,26	2,86	<.001*
	PMİ	10	0,06	0,28	12	0,09	0,52	<.001*
	Mİ	10	1,13	5,55	12	1,14	7,00	.006*

\*:  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kadın hastalar üzerinde yapılan istatistiksel sonuçlar Güç Analizi ile değerlendirildiğinde Tablo 4.11’de verilen sonuçların %60’lık bir güç ile elde edildiği ve örneklem büyüklüğünün yetersiz olduğu görülmüştür.

## 5. TARTIŞMA

Kanama bozuklukları antik çağlardan beri insanlığın sorunu olan ciddi kan hastalıklarıdır ve her geçen yıl kanama bozukluğu tanısı konulan hasta sayısı artmaktadır. Toplumun yaşlanması ile kanama bozukluğu hastalığına sahip birey sayısı yüksek oranlara ulaşmaktadır.

Dünya Hemofili Federasyonu (DHF)'nin verilerine göre her yıl 20.000 hemofili hastası bebeğin doğması beklenmekte ve bunların yaklaşık 7.000'inin şiddetli hastalık kategorisinde olacağı düşünülmektedir. DHF'nun 2022 yılında yayınladığı son verilere bakıldığında, 118 ülkenin raporlarının birleştirilmesi sonucu, 2021 yılında 368.966 kişiye kanama diyatezi hastalıklarından en az birinin tanısı konmuştur. Kanama diyatezi hastalığı alanlardan 233,577'sine hemofili; bunların da 185,318'ine hemofili A tanısı konulmuştur [1]. Fakat bu bilgilerin çoğu gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerden gelmekte, çoğu ülkede hemofili teşhisi bildirilen hasta sayısı tahmin edilen hasta sayısına ulaşmamaktadır. Örneğin, Hindistan Hemofili Federasyonu'na kayıtlı hemofili hastaları beklenen sayının yalnızca %10'una ulaşmaktadır, Malezya ve Güney Afrika'daki kayıt verileri ise beklenen vakaların %50'sini oluşturmaktadır [123].

Hemofili vakalarının gereğinden az bildirilmesinin nedenleri; teşhis kapasitesinin düşük olması, bakıma erişimin az olması, gerekli tedavinin alınmayacağı düşünülmesi veya ekonomik nedenler olabilir. Tedavi edilmediğinde, özellikle şiddetli hemofilisi olan bireyler bebeklikte veya erken çocukluk döneminde kaybedilmekte, bu da mevcut prevalansın olduğundan daha az saptanmasına neden olmaktadır [124, 125].

Hemofilideki, morbidite ve mortalite verilerinin yetersizliği bu hastalıkla ilişkili sağlık hizmeti planlanmalarını engellemektedir. Bu da henüz teşhisi konulmamış ve tedavi almayan hasta sayısının fazlalığını göstermekte ve hemofili hastalığının ciddiyetini gölgelemektedir [2].

Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 2022 veri tabanında bildirilen şiddetli hemofili hastaların sadece %1'i kadın hastadır. Literatürde dünya

çapında yaklaşık 250 "kadın hemofili" vakası bildirilmiştir. Hemofili alelleri için heterozigot olan kadınlara geleneksel olarak "taşıyıcı", semptom gösterenlere de "semptomatik taşıyıcı" adı verilmektedir ve bu terimler faktör düzeylerini göz ardı ettiği için hemofili ve genetik konusundaki bilgilerle uyuşmamaktadır. Bunu yerine yine, erkek hastalarda olduğu gibi, faktör düzeyine göre sınıflandırılma yapılması daha uygundur. Bu "taşıyıcı" terimi toplum tarafından küçümseyici görülebilir ve kadınların uygun tıbbi bakım almasını engelleyebilir [126]. Hemofili hastalarının tespit edilemediği ve sağlık hizmetlerinin düşük olduğu ülkelerde, aynı erkek hastalara olduğu gibi, hemofilili kadın hastalara yeterli teşhisin konulamamış olması muhtemeldir [127, 128]. Literatürde kadın hastalarda yayınlanan ilk raporlarda faktör seviyeleri düzgün ölçülememiş ve bozukluklar tespit edilememiştir. Daha yeni vakalarda ise vakalar sadece yeni bir mekanizma veya sunum gösteriyorlarsa rapor edilmiştir. Bu nedenle vaka raporları hastalıktan etkilenen kadın sayısını doğru bir şekilde yansıtmamaktadır. DHF'nun 2022 yılında yayınlamış olduğu verilerine göre ülkelerde tespit edilen hemofili hastası kadınların mevcut faktör miktarının bilinmeme yüzdesi, ülkenin gelir düzeyi düştükçe artmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde faktör yüzdesinin bilinmeme oranı %3 iken; düşük gelirli ülkelerde bu oran %30'lara kadar çıkmaktadır. Oysaki bu oran erkek hastalarda yüksek gelirli ülkelerde %1, düşük gelirli ülkelerde %18 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca DHF'nun cinsiyet dağılımı verilerini incelediğimizde, hemofili A hastalarında tespit edilen kadın hasta sayısının cinsiyeti tespit edilemeyen hasta sayısına göre çok daha az olduğunu görmekteyiz. Bu nedenle özellikle sağlık hizmetlerinin aksatıldığı gelir düzeyi düşük ülkelerde kadınların teşhis ve tedavi edici hizmetlere ulaşmada daha çok zorlanabileceği, özellikle "taşıyıcı" olarak adlandırılmaları nedeniyle hastalıklarının küçümsenebileceği düşünülmelidir [126]. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hemofili kadın hastalarda tespit edilen ameliyat, diş çekimi ve doğum sırasındaki kanama atakları oranlarında bir artışa sahip olduğu gösterilmiştir [126, 127]. Bu çalışmaların sayısı genellikle Avrupa ve Amerika gibi gelir düzeyi daha yüksek bölgelerde artmaktadır. Gelir düzeyi ve sağlık sistemi daha düşük ülkelerdeki teşhis ve tedavi olanaklarının yetersizliği de göz önünde bulundurulursa kanama riski oluşturabilecek ameliyat ve diş çekimi gibi prosedürleri uygulayan diş hekimlerinin bu hastalık hakkında bilgi sahibi olması teşhis açısından çok önemlidir. Bu çalışmaya

kadın hastalar da dahil edilmiş ve istatistik bilgileri Tablo 4.11’de verilmiştir. Ancak yapılan Power Analizi sonucu örneklem büyüklüğünün düşük görülmesi nedeniyle cinsiyet konusu ayrı bir başlık altında tartışmaya dahil edilmemiştir. Bu durum ülkemizde de kadın hastaların teşhislerinde eksiklikler olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmanın yapılmasının gerekli olduğu görülmektedir.

Hastalara hemofili teşhisinin konulmasında yukarıda bahsedilenler nedeniyle eksiklikler olsa da bu hastalar, nispeten, toplumun küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Bu nedenle diş hekimlerinin bu hastalarla ilgili bilgileri az ve deneyimleri yetersiz olabilmektedir [129]. Teşhisi konulmamış hemofili hastaları durdurulamayan ağız içi kanamalar nedeniyle diş hekimlerine başvurabilmektedir. Bu nedenle diş hekimleri kanama diyatezi olan kişilerin teşhisinde önemli rol oynayabilmektedir.

Hemofili hastalarında yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda, tüm hemofili hastalarının %14’ünün, hafif tip hemofili hastalarının ise %30’unun ilk teşhislerinin ciddi ağız içi kanama ataklarından sonra konulduğu gösterilmiştir [3]. Bu kanama atakları hastalığın şiddetine göre spontan meydana gelebildiği gibi diş fırçalama sırasında da meydana gelebilmektedir [130]. Diş fırçalama sırasında dişeti kanamasının meydana gelmesi nedeniyle hastaların bir kısmının ağız bakımlarını ihmal etmekte olduğu, bunun da durumu daha karmaşık hale getirdiği düşünülmektedir [58]. Bu hastaların oral hijyen durumunu belirlemek ve tedavi ihtiyaçlarını anlamak, hemofili hasta grubun genel sağlığının düzeltilmesi ve dental sağlık gereksinimlerini ve hastalık risklerinin azaltılması açısından önem taşımaktadır [58]. Hemofilili hastalarda dental problemler meydana geldiğinde tedavilerinin daha karmaşık ve maliyetli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ileri tedavilere gerek olmadan iyi bir ağız hijyeni eğitiminin verilmesinin önemi çok büyüktür [131].

Bu çalışmanın amaçlarından biri Hacettepe Üniversitesine başvuran hemofili hastalarının oral hijyen ve mevcut oral sağlık durumları hakkında bilgi sahibi olmak ve bu oral hijyen durumunun ağız içi kanama ataklarına olan etkisini değerlendirmektir.

Hemofili hastalarının ağız hijyenleri ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ve çalışmalar farklı ülkelerde değişken sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalar hemofili hasta grubun ağız hijyen skorlarının daha kötü olduğunu bildirirken diğer çalışmalar hemofili hasta grubun ağız hijyenlerinin sağlıklı popülasyona göre daha iyi olduğunu bildirmiştir. Aralarında herhangi bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Örneğin Kuzey İrlanda'da yapılan bir çalışmada; hemofili hastalarda çürük prevalansının ve DMFT indeksinin daha düşük olduğu, çürük nedeni ile herhangi bir diş çekiminin yapılmadığı ve daha yüksek oranda florür kullandıkları gösterilmiştir [132]. Araştırmacılar bu durumu İskandinav ülkelerinde oldukça gelişmiş koruyucu sağlık sistemlerine sahip oldukları için; konjenital kanama diyatezi olan hastaların özel koruyucu programlara dahil edilmesi, ağız bakımı ve diş tedavisi için periyodik doktor kontrollerinin öneminin daha iyi anlaşılmış olmasına dayandırmışlardır [132].

Almanya'da yapılan ve konjenital kanama bozukluğuna sahip hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada, hemofili ve von-Willebrand hasta popülasyonundan oluşan grubun ağız hijyen skorlarının (ort.= 1.97 + 0.36) kontrol grubuna kıyasla (ort.= 2.00+ 0.77) istatistiksel olarak anlamlı derecede (p= 0.01) daha iyi olduğunu göstermişlerdir [133]. Ve bunu, Kuzey İrlanda'daki araştırmacılara benzer şekilde, sosyoekonomik seviyenin yüksek olması ve ağız bakım hizmetlerindeki üstünlükler nedeniyle olabileceği sonucuna varmışlardır.

Othman ve ark. [134] tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, 50 hemofili hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu oral hijyen durumunun belirlenmesi amacı ile OHİ-S skorlaması kullanarak; ‘mükemmel, iyi, kötü, zayıf’ olarak değerlendirmiş, ‘mükemmel’ ağız hijyenine sahip hemofilili bireylerin (n=12, %24) sağlıklı kontrollere göre (n=1, %2) önemli oranda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda yazarlar, ülkelerinin sağlık sistemleri sayesinde, özel ilgiye ihtiyacı olabilecek ‘Hemofili’ gibi hastalıklara sahip bireylerin ağız bakımlarının erken yaşlardan itibaren pekiştirildiğini, ayrıca ailelerin de bilinçlendirildiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada uzman diş hekimi kontrollerine gitme sıklığı da araştırılmış ve özellikle şiddetli hemofili hasta grubun ciddi ağız içi kanamalar nedeni ile daha sık diş hekimi kontrolleri gittiklerini tespit etmişlerdir. Ağız hijyeni

skorlarının daha iyi olmasını da olası komplikasyonlardan korkmaları ve kötü ağız hijyeninin daha fazla spontan kanamaya yol açabileceğinin bilincinde olmaları nedeniyle olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu nedenle hastaların erken yaşlardan itibaren bilinçli diş hekimlerince doğru yönlendirilmesi, hastaların kendi hastalıkları hakkında ağız içi bulgular açısından bilgilendirilmesi ve motivasyonlarının artırılarak ağız hijyenlerinin yüksek tutulması; böylelikle kanama riski yüksek ileri cerrahi tedavilere ihtiyacın azaltılması çok önemlidir.

Hemofilili bireyler ile sağlıklı bireyleri karşılaştıran ve Mielnik-Blaszczak ve ark. [135] tarafından yine Polonya’da yapılan çalışmada, yukarıdaki örneklerden farklı olarak; hemofili şiddetine göre ağız sağlığını değerlendiren skorlarda (OHI-S) istatistiksel bir fark bulunamazken ( $p= 0.69$ ) hemofili hasta grubun tümü sağlıklı kontrollere göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede kötü ( $p= 0.04$ ) ağız hijyen skorlarına sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmanın yazarları bu durumu ülkelerindeki sağlık sistemlerinin İskandinav ülkeleri gibi gelişmiş olmamasına, çocuklara ve ebeveynlerine doğru ağız bakım prosedürlerinin aktarılamamasına dayandırmışlar ve bu nedenle de ağız hijyen prosedürlerinde ve çürük önlemede yetersiz olduklarını düşünmüşlerdir. Bu hasta grubuna doğru bir ağız bakım eğitiminin verilmesinin konservatif tedaviye ihtiyacı azaltabileceği ve diş çekimi ihtiyacını ortadan kaldıracabileceği sonucuna varmışlardır.

Pakistanda Azhar ve ark. [136] tarafından yapılan bir çalışmada ise şiddetli tip hemofili A ve B hastası olan grup ile kontrol grubu; oral hijyen skorları, DMFT indeksi ve ağız bakım sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Hemofili hasta grubun daha kötü oral hijyen skorlarına ve yüksek DMFT indeksine sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada hemofilili bireylerdeki daha düşük oral hijyen skorlarının nedenin bu hastalarda spontan veya travmayla (diş fırçalaması) ağız içi kanamanın meydana gelmesi ve bunun günlük oral hijyenin sağlanmasında cesaret kırıcı bir faktör olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

2022 yılında Czajkowska ve ark. [62] tarafından yapılan, 77 hemofili hastasının dahil edildiği ve %70’i şiddetli tip hemofili A hastasından oluşan ve 50 sağlıklı hasta ile karşılaştıran bir çalışmada, hemofili hasta grubunun OHI-S skorları (ort.= 0.33) ile kontrol grubun OHI-S skorları (ort.= 0.17) arasında istatistiksel olarak

anlamli bir fark ( $p= 0.141$ ) bulamamislardir. Ancak disler arasi plak skorlarini incelediklerinde hemofili bireylerin skorlarini (ort.= 0.48) kontrol grubuna gore (ort.= 0.29) istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p= 0.009$ ) yüksek bulmuslardir. Aynı calismada arastirmacilar hasta grubu 34 yas ve alti ile 34 yas uzeri olarak ayirdiklerinde 34 yas uzeri grubun oral hijyen skorlarini ve eksik dis sayilarini incelediklerinde 34 yas ve alti gruba gore istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p< 0.001$ ) kotu oldugunu görmüşlerdir. Yasa birlikte artan disler arasi plak skorlarini da incelediklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ( $p= 0.008$ ) oldugunu görmüşlerdir. Bu durumu; ilerleyen yas ile artan dis kayiplari sonucu disler arasi olusan bosluklari oral hijyen uygulamalarindan daha hassas bir sekilde etkilendigini ve hasta grubun disler arasi bosluklari yeterince temizleyemedigini sonucuna varmislardir. Bu calisma hasta motivasyonunun yaninda fizyolojik hareketler ile olusacak temizligin de ozellikle plak birikimi acisindan önemini vurgulamaktadır. Calismamizin farklı yas gruplarinin karstilasirilmasi ile tekrarlanmasi hemofili hasta popülasyonu hakkındaki bilgilerimizi arttiracaktır.

Calismamizda ise sadece şiddetli ( $F< \% 1$ ) hemofili A ve B olan 10 kadın ve 38 erkek hasta kontrol grubuna (K: 12, E: 37) gore değerlendirilmisdir. Hasta grubun yas ortalamasi 37,56+11,62, kontrol grubun yas ortalamasi 42,04+13'tür. Bu calismaya, 48 hasta 49 kontrol grubu olmak üzere, toplamda 97 hasta dahil edilmiştir ve literatürde erişkin hemofili hastalarının ağız bulgulari hakkında yapılan calismalar incelendiginde hasta sayisi benzerdir.

Literatür incelendiginde hemofili hastalarında oral hijyen değerlendirme calismalarının genellikle çocuk veya genç erişkinlerle yapıldigini görülmektedir [137-140]. Erişkin popülasyonda, yapılmis oral hijyen durumunu kontrol grubu ile karstilasiran calisma sayisi az olmakla birlikte yas ortalamaları calismamiza benzerdir [62, 133]. Calismanin erişkin hematoloji bölümü ile planlamamız nedeniyle 18 yasin altında olan çocuk hasta popülasyonu calismamiza dahil edilmemisdir. Çocuk hasta grubunun yetişkinlerden farklı duruma sahip olmaları nedeniyle bu grubun kendi içinde değerlendirileceği ileri bir calisma uygundur. Literatür incelendiginde genellikle şiddetli hemofili hastasi bireyler odak noktası olsa da calismalarda genellikle hemofili yüzdesi acisindan karma gruplar tercih edildigini görülmektedir. Bu

çalışmada ise yalnızca şiddetli tip hemofili bireyler dahil edilmiştir. Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu yalnızca erkek hasta grubunu dahil etmiştir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak toplamda 22 kadın birey dahil edilmiştir. Bu 22 kadın bireyin 10'u çalışma grubunda olup şiddetli tip hemofiliye sahiptir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun oral hijyen durumları hem OHI-S indeksi ile hem de gingival indeks ile değerlendirilmiştir. Diş yüzeyindeki debris birikimini ölçen DI-S ile diş üzerindeki diştaşını ölçen CI-S indekslerinin birleşimi olan OHI-S ayrı olarak değerlendirilmiştir. Hemofili hasta grubunda kontrol grubuna göre DI-S, CI-S ve OHI-S istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Hemofili hastalarının oral hijyen durumlarının sağlıklı popülasyona kıyasla düşük olduğu açıktır. Bu durumun nedeni olarak özellikle şiddetli hemofilisi olan bireylerin ömürleri boyunca bir travma veya mukoza hasarının meydana getirebileceği kanama riskinden korkarak yaşamaları nedeniyle diş fırçalama veya diş ipi kullanma gibi günlük ağız hijyeni işlemlerinden korkmaları gösterilebilir [141]. Ayrıca dental tedavilerden önce hastalara önleyici tedavi olarak faktör yüklemesi veya plazma transfüzyonlarının gerekmesi nedeniyle de hastalar dental tedavilerden kaçınarak durumun daha da ilerlemesine neden oluyor olabildikleri düşünülmektedir [58]. Bunun yanında hayatları boyunca kanama atakları geçiren şiddetli hemofili hastalarının somatosensoriyel algıları bozulmuş ve ağrı algılarının değişmiş olabileceğini bildiren çalışmalar vardır [142] ve bu da bu hastaların ağrı yaratabilecek günlük ağız hijyeni işlemlerinden veya ilerlemiş dental hastalıklarının tedavisinden korkmalarını açıklayabilir.

Araştırmamızda dişetindeki kanama durumunu belirlemek için Gİ ve DEKZİ parametreleri kullanılmıştır. Bu indeksler dişetindeki iltihabının en önemli belirtisinin dişetindeki kanama olduğunu savunmakta ve dişeti inflamasyonunun klinik teşhisi için kullanılmaktadır.

Literatüre bakıldığında direkt hemofililer ile ilgili diş eti kanama zamanını ölçen ve değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bunun yerine oral hijyen ölçümü yapan çalışmalarda Gİ veya sondlamada kanama değerlerinin incelendiği görülmüştür. Bu nedenlerle bu çalışmanın literatüre ilave bilgi katacağı düşünülmektedir.



Gingival indeksi ölçüm kriterlerinde dişetindeki inflamasyon direkt dişetindeki iltihap ile incelenirken skorlamada bu değerlendirme ve buna bağlı kanama esas alınmaktadır. DEKZİ'nde ise, inflamasyon derecesi incelenmeden direkt dişetin hafif uyarılma ile verdiği tepkinin zamanlaması değerlendirmede esas alınmaktadır.

Literatürde hemofilili bireylerin Gİ durumlarını değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. 2020 yılında Parvaie ve ark. [143] tarafından yapılan ve 89 hemofilili birey ile 89 sağlıklı birey arasındaki Gİ ve plak indeks (PI) değerlerini karşılaştıran bir çalışmada; hemofilili grubun Gİ değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını ( $p=.25$ ) bulmuşlardır. Cinsiyet ve hemofili alt tipine göre bakıldığında, cinsiyetler arasında ve hemofili alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır ( $p=.22$ ,  $=.82$ ). 15 yaş altı, 15-29 yaş arası ve 29 yaş üzeri olarak hasta grubunu ayırdıklarında ise yaş ile Gİ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) artarak kötü oral hijyeni gösterdiğini bulmuşlardır.

Türkiye'de 2009 yılında yapılan bir çalışmada adolesan ve yetişkin hemofili hastası grubu sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlar, Gİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır ( $p>.05$ ) [144].

Polonya'da 2022 yılında yapılan başka bir çalışmada da sondlamada kanama skorları hemofili ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmış, kontrol grubu değerleri (ort.=.32), hemofili hasta grubu değerlerine (ort.=.66) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur [62].

Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda; düşük oral hijyen durumuna periodonsiyumun inflamasyon ile cevap vereceğini varsayan ve bunu ölçmeyi amaçlayan Gİ ve DEKZİ skorları ise hemofilili hasta grupta sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durumda hemofilili hasta grupta düşük oral hijyen skorlarının periodonsiyumda inflamasyonu arttırdığı sonucunu çıkarabilmekteyiz. Ancak hemofilili grupta OHI-S skorları ile Gİ ve DEKZİ skorlarının korelasyonlarına bakıldığında sonuçlar istatistiksel anlamlı değildir (Spearman's  $\rho=.362$ ,  $=.018$ ). Kontrol grubunda OHI-S indeksleri ile Gİ ve DEKZİ skorları arasındaki korelasyon bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı (Spearman's

$\rho=0.630$ ,  $r=0.611$ ) bir korelasyon hesaplanmıştır. Gİ ve DEKZİ skorlamasında temel alınan etmen; oral hijyenin düşük olması sonucunda diş üzerinde biriken debris veya diştaşının periodonsiyumu inflamasyon yönünde etkilemesidir ve bu temel olarak inflame olmayan periodonsiyumun uyarılma ile kanamadığı esasına dayanmaktadır [95]. Ancak hemofili hastalarında oral mukozanın hastalıktan etkilenmiş olması nedeniyle, periodonsiyum sağlıklı da olsa, hafif uyarılmada bile kanamaya eğilim göstermesi, bunun da Gİ skorlarını yükseltmesi beklenebilir. Özellikle şiddetli hemofililerde periodontal hastalık oluştuğunda, dişetlerindeki kanama, dişeti epitelinin incelendiği yerlerde yüzeğe yakın olan genişlemiş kapiller sayısı fazla olduğundan hafif travmalarda dahi kanamalar oluşabilmektedir [68]. Sonuç olarak özellikle şiddetli tip hemofili hastalarında oral hijyen durumu iyi olsa bile Gİ skorlarının yüksek olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Ve hemofili hastalarının oral hijyen durumunu belirlemeyi amaçlayan çalışmalarda Gİ kullanımının her zaman periodonsiyumdaki inflamasyonu net göstermeyebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızdaki DMFT skorlarına bakıldığında ise hemofili hasta grubunda ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.788$ ). Benzer şekilde eksik diş skorları açısından bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.425$ ).

Literatüre bakıldığında ise bu konuda yapılan kısıtlı sayıdaki benzer çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşıldığı tespit edilmiştir. 2022 yılında yapılan ve eksik pıhtılaşma faktörüne ve hemofilinin şiddetine bağlı olarak DMFT ve çürük skorlarını inceleyen bir çalışmada, sağlıklı hastalara (ort. = 9) göre hemofilili hasta grubun (ort.= 14) DMFT skorları istatistiksel olarak anlamlı ( $p= 0.003$ ) olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada hemofili şiddeti veya hemofili türü arasında çürük skorları ve DMFT indeksi incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamamıştır [62]. Eksik, çürük ve dolgulu diş yüzeyleri (DMFS) de bu çalışmada incelenmiş, yine hemofilili bireylerin DMFS skorları (ort. = 30), kontrol grubuna (ort.= 15) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ( $p= 0.002$ ) bulunmuştur ve hemofilili bireylerde artan yaş ile birlikte DMFT, DMFS ve eksik diş sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p= 0.001$ ) arttığını görmüşlerdir.

Azhar ve ark.nın [136] yaptığı başka bir çalışmada ise, toplam 244 hasta, şiddetli hemofilili bireyler ve sağlıklı bireyler olarak incelenmiş ve DMFT indeksleri hemofili grupta daha yüksek bulunmuştur (kontrol: 0.95, hemofili: 2.07). Ağız hijyen motivasyonları incelendiğinde hasta grupta kontrol grubuna göre daha iyi bireysel motivasyon bulunsa da ağız içi kanamaların cesaret kırıcı bir faktör olduğu ve ağız hijyeni uygulamalarının bu nedenle sürdürülemediğini ifade etmişlerdir. Bu durumun da temel olarak; sağlık merkezlerindeki teşhis olanaklarının yetersizliği nedeniyle kanıta dayalı hijyen uygulamalarının ve ağız bakım hizmetlerinin eksikliğinden kaynaklandığını düşünmüşlerdir.

Hindistan'da Kumar ve ark. [145] tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise konjenital kanama diyatezi bulunan hasta grup ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında, oral hijyen skorlarının daha kötü olmasına rağmen ( $p = 0.03$ ) DMFT indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamışlardır ( $p = 0.983$ ). Bu çalışmada kontrol ve çalışma grubunda yaş ortalamaları sırasıyla 20.07 ve 20.02'dir. Çalışılan hasta ve kontrol gruplarının nispeten düşük ortalamalarının istatistiksel anlamsız sonucun nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalara baktığımızda, Litvanya'da yapılan bir çalışma da Kumar ve ark.larının yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar vermiştir ve hemofilili hastaların DMFT indekslerini (9.4), kontrol grubuna benzer (9.3) bulmuşlardır [146]. Hindistanda 2018 yılında yapılan çalışmaya benzer şekilde 2008 yılında İran'da Makarem ve ark.ları [147] tarafından yapılan, hemofili hastası çocuk ve erişkinlerin üzerinde yürütülen bir çalışmada hemofilisi olan ve olmayan erişkin hasta grubun DMFT değerlerini benzer bulmuşlardır.

Yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde yine Litvanya'da yapılan başka bir çalışmada ise daimi dişlerdeki çürük oranları kontrol grubuna göre bir farklılık göstermemiştir [58].

Çalışmamızda da şiddetli hemofilisi olan hasta grubu DMFT ve çürük skorları açısından benzer bulunmuştur. DMFT ve çürük skorları arasında bir fark olmaması, bu hastalığın mine ve dentin yapısında bir anormalliğe neden olmamasından kaynaklandığı bu nedenle normal popülasyonla benzer sonuçların görülebileceği

düşünülmüştür [141]. Ayrıca DMFT ve çürük skorlarının sadece oral hijyen durumuna bağlı olmadığı, sigara veya ilaç kullanımı, beslenme alışkanlıkları gibi durumlardan da yüksek ölçüde etkilenebileceğine dikkat edilmelidir. Bu çalışmada yaş ortalamasının nispeten düşük olması (ort. 37,56+11,62) da DMFT oranının düşük olması için bir sebep olduğu düşünülmekte, yaş ortalamalarının daha yüksek olacağı benzer bir çalışmada bu oranların daha yüksek olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Yapılan diğer çalışmalarda da DMFT oranının yaş ile artış gösterdiği gösterilmiştir [58, 146, 147].

Hemofili hastaları, özellikle şiddetli tip olanlar, hayatları boyunca birçok kanama atağı geçirebildikleri için, yetersiz oral hijyen eğitimi ile diş fırçalamanın travma yaratabileceğini ve bunun da durdurulması zor kanama atağına sebep olabileceğini düşünmeleri normaldir. Çoğu kanama atağından sonra hem ekonomik hem de psikolojik sıkıntılar yaşamaları nedeniyle diş tedavisini ertelemeleri hem kendilerini hem de diş hekimlerini zora sokmaktadır. Zaten etkilenmiş ve kanamaya eğilimli olan periodonsiyuma ağız hijyeninin de yetersizliği ile inflamasyon durumu eklenince, travma olmaksızın gerçekleşen spontan kanamalar hemofili hastalarını ağız bakımından iyice uzaklaştırmaktadır. Bu nedenle hemofili gibi kanama bozukluğu olan hastalara ağız hijyen eğitimleri verilmesi, onları erken yaşlardan itibaren takip eden hematologlarının da yardımı ile, önleyici tedavilerin önemini üzerinde ısrarla durulması önemlidir. Bu hastalar düzenli diş hekimi kontrollerine gitmeli ve ağız hijyen alışkanlıklarını erken yaştan itibaren kazanmalıdırlar. Rutin diş hekimi kontrolleri sağlıklı hastalara göre daha sık olmalı herhangi bir problem varlığında durumun daha da ilerlemesinin önlenmesi hem kişinin sağlığı için hem de ileri tedavinin getireceği masrafın azaltılması açısından önemlidir.

20.yüzyılın ortalarından sonlarına kadar, faktör konsantrelerinin geliştirilmesinden önce, neonatal tanının yetersizliği, doğumdaki spontan intrakranial kanamaların sıklığı ve kan transfüzyonları ile HIV ve HCV virüsleri ile enfekte olmaları nedeniyle, şiddetli hemofilisi olan kişilerin yaşam beklentisi ortalama 11 yıldır [148]. Şiddetli hemofili hastalarının çoğu hayati organlarındaki kanama nedeni ile bebeklik, çocukluk veya erken ergenlik döneminde kaybedilmekteydi. Kanamayı önlemek ve tedavi etmek için faktör replasman tedavilerinin geliştirilmesi ve kan yolu

ile bulaşabilen enfeksiyonların daha iyi yönetilmesi ile artık şiddetli hemofilisi olan bireyler de yaşadıkları toplumun ortalama yaşam ömrüne sahip olabilmektedirler [149]. Hemofilili bireylerin yaş dağılımındaki bu değişiklik nedeniyle hemofili ile ilişkili komorbid hastalıkların da tanınmasının yolu açılmıştır [150]. Özellikle hemofili hastalarındaki azalmış kemik yoğunluğu ve artan kırık riski birçok çalışma ile belgelenmiştir [88, 150, 151].

Hemofili hastalarında kemik mineral yoğunluğu ilk olarak Gallacher ve arkadaşları tarafından şiddetli hemofili olan 31 ve 20 yaşında iki hastada sırasıyla lomber kemik kırığı ve femur boynu kırığı gözlemlendikten sonra ölçülmüştür. Sonrasında, 17 hasta daha çalışmaya dahil edilmiş ve 19 yaş/cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı birey ile karşılaştırılmıştır. Radyografik analizler ile yapılan ölçümlerde hemofilili grupta kontrol grubuna göre lomber (L2-4) ve femur boynu yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde (sırasıyla  $p= 0.018$ ,  $=0.0005$ ) düşük bulunmuştur [152]. Bu çalışmanın hemofili hastalarında azalmış kemik yoğunluğunu göstermesi sonrası yapılan birçok çalışma ile de bu bulgular doğrulanmıştır.

Örneğin, şiddetli hemofili A hastalarını kemik mineral yoğunluğu açısından araştırmak amacı ile Wallny ve ark.ları [153] 2007 yılında, 62 hastayı tüm vücut kemik yoğunluğu açısından taramış, 16 hastanın (%25,8) osteoporöz, 27 (%43,5) hastanın da osteopeni kriterlerini karşıladığını göstermişlerdir.

Yakın zamanlı bir örnekte, 2020 yılında Ehsanbakhsh ve ark.ları [154] hemofili hastalarında azalmış kemik yoğunluğu prevalansını ve bununla ilişkili faktörleri araştırmayı amaçlamışlar ve 57 hasta ile 60 sağlıklı bireyi karşılaştırmışlardır. Hemofili hastalarında lomber kemiğin yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ( $p= 0.02$ ) düşük olduğunu bulmuşlardır. İlişkili faktörler olarak; yaş, vücut kütle indeksi, hemofili yüzdesi, vitamin D miktarı, hepatit ve sigara araştırılmış ve sadece vücut kitle indeksi istatistiksel olarak kemik yoğunluğu açısından korele bulunmuştur.

Literatürde osteoporöz ve hemofili arasındaki bağlantıyı araştıran meta analizlere baktığımızda ise, 2010 yılında Iorio ve ark.ları [155] tarafından yapılan meta-regrasyon analizinde, çocuk ve erişkin hastaların lomber omurga ve femur boynu

incelenmiştir. Toplamda 7 vaka-kontrollü çalışmadan, 101 erişkin hastaya karşılık 101 kontrol grubu birey ve 111 pediatrik hastaya karşılık 307 pediatrik kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hem pediatrik grupta hem de erişkin grupta kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.006$ ) düşük kemik mineral yoğunluğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kemik yoğunluğundaki azalmanın; vücut kitle indeksi ve hepatit enfeksiyonlarına göre korelasyonu incelenmiştir. Sonuç olarak kontrol grubuna göre hemofili hastalarının kemik mineral yoğunluğundaki azalmasının vücut kütle indeksi veya hepatit enfeksiyonu ile anlamlı derecede korelasyon göstermediği bulunmuştur. Yazarlar bu çalışmanın şiddetli hemofili ile düşük kemik yoğunluğu arasındaki ilişkiyi doğruladığını belirtmişlerdir.

Paschou ve ark.ları [156] ise yaptıkları meta-analizde, Iorio ve ark.larının yaptığı meta-analizde yer alan tüm çalışmaları tekrar incelemiş ve 2012'den önce yayınlanan 6 çalışma ile güncellemişleridir. Böylelikle; İran, Finlandiya, Yunanistan, Türkiye gibi bir çok ülkede yapılan toplam 13 çalışma dahil olacak şekilde toplamda 415 hemofilili ve 585 yaş/cinsiyet uyumu olan kontrol grubu dahil edilmiştir. Bu 2014'te yapılan, azalmış kemik yoğunluğu ile hemofili arasındaki bağlantıyı araştıran literatürdeki ikinci meta-analizde kemik mineral yoğunluğu açısından yukarıda bahsedilen meta-analizdeki sonuçlara benzer şekilde hemofilili erkeklerde lumber kemik ve femur boynu yoğunluğunun kontrol grubuna göre azalmış olduğu ve çocuk grubunda da aynı ölçütlerin kontrol grubunda azalmış olduğu bulunmuştur. Ve yine ilk meta-analize benzer şekilde fiziksel aktivite düzeyinin veya kan yolu ile bulaşan enfeksiyonların varlığının azalan kemik yoğunluğu ile anlamlı bir korelasyon göstermediği tespit edilmiştir. Araştırmacılar hem lumber kemik hem de femur boynundaki ölçümlere dayanarak kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın çocukluk döneminde başladığı sonucuna varmışlardır.

Literatürde hemofili hastalarında düşük kemik yoğunluğu ve artmış kırık riski incelenmiş ve birçok çalışma ile belgelenmiş olmasına rağmen, kemik yapısının zayıflığının altında yatan mekanizmalar ve etiyolojisi hakkında az miktarda çalışma vardır [157-159].

2018 yılında, FVIII ve FIX aktivitesinden yoksun hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada faktör eksikliklerinin kemik kütlesi ve yapım-yıkım dengesi arasındaki

ilişki incelenmiş, bu faktör eksiklikleri ile azalmış kemik yoğunluğu arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Azalan kemik yoğunluğunun erkek farelerde azalan kemik yapım olayları ile, dişi farelerde ise artan kemik rezorbsiyon olayları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada kemik yoğunluğu yaş açısından değerlendirilmiş, 2 aylık farelerde bir fark görülmezken esas farklılığın yaşlı farelerde görüldüğünü göstermişlerdir. Sonuç olarak erkek ve dişi hemofili farelerin femur ve omurga dahil olmak üzere, insanlarda yük taşıyan ve kırılmaya duyarlı temel anatomik bölgelerinde optimum kemik kütlesine ve optimum yük taşıma kapasitesine ulaşmada başarısız olduğunu göstermişlerdir. Optimum kemik kütlesine ulaşamamanın yaşamın ilerleyen dönemlerinde kemik kırıkları için bir risk faktörü olabileceğini değerlendirmişler böylece hemofili hastalarının osteoporotik olabileceğini, osteoporoz nedenine göre uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi gerekebileceği sonucuna varmışlardır [159].

Literatürde gittikçe artan bir şekilde hemofili hastası çocuk ve erişkinlerde azalmış kemik yoğunluğu ve artan kemik kırığı riski belgelenmiştir ancak başlangıçta bu durum azalan fiziksel aktiviteye, artropati ile sonuçlanan hermartrozlara, edinilmiş immün yetmezlik virüsüne (HIV) veya hepatit C (HCV) gibi kan yolu ile bulaşan enfeksiyonlara bağlanmıştır [88]. Ancak 2021 yılında yapılan, hemofili hastalığındaki eksik pıhtılaşma faktörlerinin osteoblastlar ve osteoklastlar üzerindeki etkilerini inceleyen bir hayvan deneyi modelinde, eksik veya kusurlu olan FVIII veya FIX'un FX'u bozarak yetersiz veya kusurlu trombin oluşmasına neden olduğunu göstermişlerdir [150]. Bu bilgilerin ışığında yapılan in vitro çalışmalar trombinin osteoblastların farklılaşmasını indüklediğini ve osteoklast oluşumunu ve fonksiyonunu negatif olarak düzenlediğini göstermektedir [160, 161]. Ayrıca kusurlu trombin üretiminin bir başka sonucu da kusurlu FXIII oluşumudur ve bu da artmış kemik iliği adipogenezi, osteoklastogenezi ve azalmış kortikal ve süngerimsi kemik kütlesi ile ilişkilidir [162].

Sonuç olarak hemofili hastalarındaki doğuştan gelen faktör eksiklikleri hem normal kemik oluşumundaki aksaklıklarla ilişkili, hem de artmış kemik rezorbsiyonu ve azalan kemik yapımı ile ilişkili bulunmaktadır. Ayrıca erken yaşlardan itibaren meydana gelen kanama ataklarının hareket kısıtlılığını arttırdığını ve bunun yaş ile de

artış gösterdiği görülmüştür. Yazarlar bu durumun nedeni olarak, yaş ile birlikte artış gösteren virüs enfeksiyonlarını ve artropati oluşumunu belirtmişlerdir [150, 163].

Ancak yapılan çalışmaların çoğunda kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için kullanılan radyografik olarak dual x-ışını absiyometresi (DXA) tekniği kullanılmış ve ölçülecek bölgeler olarak genellikle lomber omurga, femur boynu seçilmiştir. Bizim çalışmamızda, kemik mineral yoğunluğu ve kemik rezorbsiyonu ölçümü için panoramik radyografilerden yapılan fraktal boyut ölçümünden ve panoramik radyomorfometrik indekslerden yararlanılmıştır. Literatürde bu belirteçler ile farklı birçok hastalık araştırılmış olsa da hemofili hastalarında yapılan böyle bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Panoramik radyomorfometrik indekslerin kemik rezorbsiyonundaki değişiklikleri değerlendirmede ön tanı olarak kullanılabilmesi ve panoramik radyografiler ile alveolar kemik rezorbsiyonu arasında iyi bir korelasyon olduğu çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Ayrıca fraktal boyut, osteoporotik değişiklikler ile normal kemik yoğunluğu arasındaki farkın karakteristik bir parametresi olarak kabul edilmektedir [164, 165].

Osteoporozu belirlemek amacıyla post-menepozal kadınlarda panoramik indekslerin ve fraktal boyutun kullanılabilirliğini dual x-ışını absiyometresi ile karşılaştıran bir çalışmada, DXA değerleri ile fraktal boyut değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, DXA skorları ile mental indeks, panoramik mandibular indeks arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Sonuç olarak radyomorfometrik analizlerin osteoporoz riski değerlendirmede kullanılabilmesi sonucuna varmışlardır [165].

Benzer şekilde Miliuniene ve ark.larının [166], yaşları 30 ile 80 arasında değişen 130 kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada lomber bölgeden (L2-4) DXA ile ölçüm yapılmış ve panoramik radyograflar üzerinde mental bölgeden ölçülen kortikal kalınlık ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak DXA ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu ile mandibular radyografik değişiklikler arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir.



Jagelaviciene ve ark.larının[167], 50 yaş ve üzeri 129 post-menepozal kadın üzerinde yaptığı çalışmada ise DXA ile hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçülmüş, ardından panoramik radyograf üzerinden ölçülen panoramik mandibular indeks ile mental indeks değerlerinin korelasyonu incelenmiştir. DXA ile hesaplanan kemik mineral yoğunluğu ile hem mental indeks ( $r=.365$ ,  $p<0.001$ ) hem de panoramik mandibular indeks değerleri ( $r=.397$ ,  $p<0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede orantılı bulunmuştur. Yazarlar, panoramik radyografiler üzerinde ölçüm yapılarak hesaplanan mental indeks ve panoramik mandibular indeks değerlerinin post-menepozal dönemdeki kadın bireylerin kemik mineral değişikliklerini doğru bir şekilde yansıttığı sonucuna varmışlardır.

Alveolar kretin azalması anatomik, metabolik ve mekanik değişikliklerden etkilenmekte ve multifaktöriyel, biyomekanik bir süreç olarak izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda alveolar kemiğin kaybının osteoporozun bir belirleyicisi olabileceği bildirilmiştir [120]. 2008 yılında Türkiye’de yapılan bir tez çalışmasında, DXA ile ölçümler yapılmış ve hastalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre ‘osteoporoz’, ‘osteopeni’ ve ‘normal’ olarak sınıflandırılmış ve aynı hastalar mental indeks, panoramik mandibular indeks ve alveolar kret rezorbsiyon oranları açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar şu şekildedir; alveolar kret rezorbsiyon miktarında kontrol grubu ile osteoporozlu bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Mental indekste kontrol grubu ile, osteoporozlu ve osteopenili bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Ayrıca panoramik mandibular indeks değerleri açısından; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında osteoporozlu ve osteopenili bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu görülmüştür [168]. Yazar, dijital radyomorfometrik analizler kullanılarak ölçülen mental indeks değerinin osteopeni ve osteoporozlu bireyleri ayırt etmede ve panoramik mandibular indeks ölçümünün normal bireyler ile hasta grubunu ayırt etmede kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak panoramik radyograflar üzerinde yapılan radyomorfometrik analizlerin osteoporoz tanısında ve risk grubu belirlemede kullanılabileceğini düşünmüşlerdir.

Radyografik fraktal boyut değerleri ile DXA ölçüm sonuçlarını karşılaştıran Southard ve ark.larının [169] yaptıkları bir çalışmada, 37 sağlıklı kadında, mandibula

ve maksilladaki kemik mineral yoğunluğu hem DXA ile hem de fraktal analiz ile ölçülmüştür. Sonuç olarak hem maksilla hem de mandibulada alveolar kemiklerin fraktal boyut değerleri ile DXA ile ölçülen kemik mineral yoğunluğunu istatistiksel olarak anlamlı derecede korele bulmuşlardır (sırasıyla  $r=.47$ ,  $r=.58$   $p<0.01$ ,  $0.001$ ). Ayrıca yine aynı çalışmada maksilla fraktal boyutu ile mandibula DXA ölçümü ve mandibula fraktal boyutu ve maksilla DXA ölçümlerinin de korelasyonu incelenmiş, bu değerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı derecede bir korelasyon bulmuşlardır (sırasıyla  $r=.48$ ,  $r=.54$ ,  $p<.01$ ,  $.01$ ).

Bu veriler de bize panoramik radyograflardan ölçülen fraktal boyutun çene kemiklerinin osteoporotik değişikliklerini güvenli bir şekilde ölçebileceğimizi göstermektedir. Bu analizin rutin muayene sırasında alınan panoramik radyograflar üzerinde yapılabilmesi ve ölçüm için ekstra bir materyal gerektirmemesi ile günlük klinik pratiğinde rahatlıkla uygulanabileceği düşünülmektedir. Özellikle cerrahi prosedürlerden önce (özellikle gömülü diş çekimleri veya implant tedavisi öncesi) kemik densite değerlerinin ölçülmesi ve göz önünde bulundurulması henüz bu ölçümlerde net bir standardizasyon yapılamamış olsa da klinisyene bir fikir oluşturması için bir zemin hazırlayacaktır.

Literatürde bu veriler ile ilgili hemofili hastalarında yapılan çalışmalara baktığımızda sadece kan değerleri ile mental indeks ve panoramik mandibular indeks değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunabilmiştir. Fraktal boyut hesaplayan veya diğer radyomorfometrik verileri üzerinde çalışan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle hemofili hastaları üzerindeki çalışmamızın bu değerleri literatürde ilktir ve bu açıdan literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Czajkowska ve ark.ları [170] 2022 yılında, çalışmalarında 50 hemofili A ve B hastası erkek ile 25 sağlıklı erkek birey üzerinden hemofili hastalarında azalmış kemik kütlelerinin potansiyel radyomorfometrik belirteçlerini araştırmayı amaçlamışlardır. Bu konu üzerinde literatürde başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmada normalde düşük kemik kütlelerinin belirlenmesi amacıyla tıbbi teşhiste kullanılan “osteokalsin” kemik döngüsünü hesaplamak için kullanılmıştır. Panoramik mandibular indeks ve mental indeks değerlerinin, osteokalsin değerleri ile korelasyonu incelenmiştir. Çalışmada, çalışma grubu ile kontrol grubu arasında osteokalsin değeri ( $p=0.001$ ),

panoramik mandibular indeks değerleri ( $p=0.006$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunurken, mental indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Panoramik mandibular indeks ile osteokalsin değerlerinin korelasyonu incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı derecede korele olduğu hesaplanmıştır. Bu çalışmayı yapan araştırmacılar, PMI değerinin hastanın faktör VIII ve IX eksikliği olup olmadığını belirlemede incelenebilecek bir değer olduğunu, ayrıca hemofili hastalar içinde de kemik rezorbsiyon riski taşıyan hastaları belirleyebilmede bir araç olarak kullanılabilereği sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada ise 48 şiddetli hemofili A ve B hastası birey ile yaş ve cinsiyet açısından benzerlik gösteren sistemik sağlıklı 49 birey panoramik mandibular indeks, mental indeks ve alveolar kret oranı ile 6 farklı bölgeden yapılan fraktal analiz sonuçları açısından değerlendirilmiş daha sonra bu değerler arasındaki korelasyon değerleri incelenmiştir.

Panoramik mandibular indeks değerleri hemofili hastası grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede dşuk bulunmuştur. Etki byklğu değerleri de incelendiğinde çalışmanın yüksek etki büyüklüğüne sahip olduğu hesaplanmıştır.

Benzer şekilde mental indeks değerleri de hemofili hastası grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede dşuk bulunmuştur. Çalışmanın etki byklğu de incelendiğinde yüksek etki büyüklüğüne sahip olduğu hesaplanmıştır.

Literatürde hemofili hastalarında panoramik indeksleri değerlendiren tek çalışmada [170] panoramik mandibular indeks değerleri açısından çalışmamızın sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Aynı çalışmada mental indeks değerleri de araştırılmış ve hemofili hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek fark bulunamamıştır ( $p=0.167$ ). Ancak bahsedilen çalışmada hasta grubu sayısı ile kontrol grubu sayısı uyumlu değildir ve hemofili grupta hemofilinin şiddetine göre bir ayırım yapılmamıştır. Yetersiz rneklem boyutu ve hastalık şiddetindeki değişkenlik nedeni ile mental indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gzlemlenmeyebileceği düşünülmektedir.

Hemofili hastalarında yapılan ve kemik döngüsünü araştıran diğer çalışmalar da incelendiğinde çene kemiklerinde alveolar rezorpsiyonu göstermek için kullanılan panoramik belirteçlerin rezorpsiyon lehine sonuç vermesi normaldir. Çene kemiklerinde sürekli bir yapım-yıkım faaliyetleri olmaktadır ve faktör eksikliklerinin, daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi [150, 160, 162], kemiği rezorpsiyon yönünde etkilediği gösterilmiştir. Her ne kadar hayvan çalışmalarında dişi farelerde kemik yapım olaylarının engellendiği, erkek farelerde de kemik rezorpsiyonunu tetiklediği gösterilmiş [159] olsa da erişkin hayatta nihai kemik kütlelerinin normal popülasyondan düşük olması beklenebilecek bir sonuçtur. Ayrıca genetik olarak kalıtılan bu hastalığın erken yaşlardan itibaren kemiği etkilediği ve optimum kemik kütlelerine ulaşımı engellediği [159] bilindiğinden çalışmamızın sonuçları literatür bilgisi ile uyumludur.

Ayrıca hasta popülasyonda, panoramik mandibular indeks değeri; mental indeks değeri ile alveolar kret oranı değerleri ile korelasyon göstermiştir. Aynı şekilde kontrol grubunda da panoramik mandibular indeks değerleri; mental indeks ve alveolar kret oranı değerleri ile orta-yüksek derecede korelasyon göstermiştir. Bu veriler ile, literatürdeki diğer çalışmalar [170] da göz önüne alındığında, ölçümlerin birbirleri ile uyumlu olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Dijital görüntü analizlerinin gelişmesiyle araştırmalarda kullanılmaya başlanmış ve sayısal veriler elde edilerek hem bazı hastalıkların erken teşhisi hem de hastalığın yayılımı ve prognozunun değerlendirilebilmesi mümkün hale gelmiştir [101, 171].

Diş hekimliğinde cerrahi uygulamalarda cerrahi sonrası kemik değişimleri [172], implant çevresindeki kemik dokusunun değişimi [173], kondil yapısındaki değişiklikler [174] ve ağız kanserleri [175] ile ilgili bir çok çalışmada fraktal analiz yöntemleri kullanılmıştır.

Ayrıca bazı metabolik hastalıkların da çene kemiklerine olan etkisi fraktal analiz yöntemleri ile araştırılmıştır. Osteoporoz, talasemi major [176], orak hücreli anemi [108], kronik böbrek yetmezliği [177] gibi hastalıkların çene kemiklerine olan etkileri fraktal analiz yöntemleri ile incelenmiştir.

Çalışmamızda fraktal analiz; kondil, angulus ve premolar arası bölgede sağ ve sol ayrı olacak şekilde yapılmış, bireye ait bölgesel sonuçlar sağ ve sol ölçümlerinin ortalaması olarak alınmıştır. Her bölgede hemofili hastası grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ve etki büyüklüğü yüksek olacak şekilde sonuçlara ulaşılmıştır. Literatürde hemofili hastalarında çene kemiklerinde veya vücudun herhangi başka bir bölgesinde yapılan fraktal analiz çalışması bulunamadığından sonuçlar literatürde ilk olma özelliğindedir.

Çalışmamızda kemik yoğunluğunu ölçmek için mandibulanın farklı bölgelerinden aldığımız kesitler ile fraktal boyut hesaplanmış, kemik rezorbsiyon miktarını ölçmek için ise radyomorfometrik analizler olan Mİ, PMİ ve AKO'dan yararlanılmıştır. Kemik yoğunluğunu gösteren fraktal analiz ile rezorbsiyon miktarını gösteren Mİ, PMİ ve AKO arasındaki korelasyona baktığımızda ise, toplamda bu değerleri ölçülen 97 hastada, orta-yüksek derecede korelasyon elde edilmiştir. Bu ölçümler açısından bakıldığı zaman verilerimiz literatür bilgisi ile uyumludur.

Fraktal analiz hesaplamalarında trabeküler kemiğin mikro-mimarisi değerlendirilmekte ve trabeküler yapının daha karmaşık olduğu bölgelerde fraktal boyut değerleri daha yüksek hesaplanmaktadır. Yani fraktal analiz hesaplamaları elde edilen fraktal boyut trabeküler kemiğin karmaşık yapısını sergilemektedir. Trabeküler kemiğin karmaşıklığı arttıkça fraktal boyut artmaktadır [113]. Ancak çalışmada kullanılan panoramik radyomorfometrik analizlere baktığımızda ise, daha çok kortikal kemik ile ilişkili kemiği miktarı hakkında bilgi alınmaktadır. Bu nedenle kemik içi implant tedavisi gibi kemiğin trabeküler yapısının önem arzettiği tedavilerde fraktal analiz yönteminden, çene kırığı veya ortognatik cerrahi prosedürleri gibi kemiğin kortikal yapısının nispeten daha önemli olduğu durumlarda ise radyomorfometrik analizlerden yararlanılmasının daha uygun olabileceği düşünülmektedir.

2021 yılında yapılan bir çalışmada, 106 bruksizm hastası ile 106 bruksizmi olmayan hastanın kondil bölgelerinden alınan kesitler fraktal analiz sonuçları açısından karşılaştırılmış ve bruksizmi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ( $p = 0.041$ ) fraktal boyut değerleri elde edilmiştir [178]. Bu çalışmada, bruksizmi olan hastaların kortikal kemiklerindeki trabekül genişliğinin daha az

olmasının nedeni, bruksizm ile ilişkili fonksiyonel olmayan okluzal kuvvetler ile ilişkilendirilmiştir.

Pıhtılaşma faktör eksikliği olan hastalarda TME'nin etkilenebileceğini bildiren çalışmalar olmasına rağmen [84, 179], literatürdeki hemofili olan hastalarda TME sağlığının etkilenme durumu net değildir. Literatürde bildirilen tek hemofili hastasının vaka sunumunda 3 yaşındaki bir çocukta FIX eksikliği ile ilişkili hemartroz vakası bildirilmiştir [84]. Yapılan çalışmalarda [82, 180] hemofili hastalarında eklem kanamalarına bağlı, temporomandibular bozuklukların sağlıklı bireylere göre daha yüksek olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar klinik bulgulara göre değerlendirilmiş kondil ile ilgili rezorpsiyon veya kemiksel değişiklikler herhangi bir görüntüleme tekniği ile incelenmemiştir.

TME'nin hemartroz ile ilişkilendirilebilmesi, çalışmalarda hemofili hastalarının kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin kontrol gruba göre düşük olarak nitelendirilebilmesi nedeniyle çalışmamızda kondil bölgesinde yapılan fraktal analiz ölçümlerinde hemofili hasta grubun kontrol gruba göre daha düşük ölçülmesi literatürdeki tüm vücut DXA değerlendirmeleri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu nedenle özellikle şiddetli hemofili kategorisinde olan hastalarda gelişimsel olarak TME bölgesinin hassas olabileceği akılda bulundurulmalı, eksik/çürük dişlerin tedavisi bir an önce tamamlanarak eksik/çürük dişlerin bruksizme neden ihtimali ortadan kaldırılmalı, kanama atakları nedeniyle psikolojik olarak da sıkıntılı süreçlerden geçebilen bu hasta grubunun bruksizm belirtileri gözleniyorsa okluzal koruyucu plaklardan yararlanması sağlanmalıdır. TME bölgesinde de hemartroz gelişebileceği hastaya anlatılmalı ve TME bölgesinin de travmadan korunması gerektiği konusunda hastalara bilgi verilmelidir. Ayrıca temporomandibular bozukluklar nedeniyle TME bölgesine girişimsel cerrahi bir işlem planlanıyorsa bölgenin kemik mimarisi göz önünde bulundurulmalı, trabeküler kemiğin yapısının sistemik sağlıklı hastalara göre hemofili hastalığından etkilenmiş olabileceği düşünülerek, önlem alınmalıdır.

Angulus ve premolar bölgesinde yapılan fraktal boyut ölçümlerinde de hemofili hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük

değerler ölçülmüş, ölçümlerin etki büyüklüğünün büyük olduğu görülmüştür. Kondil bölgesi gibi direkt travmaya veya hemartroza maruz kalma ihtimali düşük olan bu bölgelerde de fraktal boyut değerlerinin düşük olması hemofili hastalarında tüm vücut ölçümlerinde gözlenen düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Mandibulada yapılan bütün kemik ölçümlerinin hemofili hastalarında düşük olması hem diş hekimleri hem de hematologlar açısından önemlidir. Hemofili hastalarında en basiti diş çekimi olan cerrahi işlemlerden kaçınabilmek için mümkün olduğunca ağız hijyenine önem verilmeli, mümkün olduğunca erken davranarak invaziv olmayan yöntemlerle problemlerin giderilmesi sağlanmalıdır. Diş çekimi kaçınılmaz olduğunda ise DHF'nin hemofili hastalarındaki diş çekimi önlemlerine ek olarak kemiğin zayıf durumu da göz önünde bulundurulmalıdır. Kemik döngüsünün bozulmuş olabileceği ihtimali düşünülmeli ve diş çekiminden sonra kemikte iyileşme problemlerinin ihtimaline karşı önlemler alınmalıdır. Diş çekimlerinden sonra kemik yapım durumu da bu hastalarda etkilendiğinden vakit kaybetmeden protetik rehabilitasyon yapılmalıdır.

Ayrıca diş eksikliklerinin kondilde gözlenen düşük kemik yoğunlukları ile birleşince temporomandibular eklem rahatsızlıklarının gelişimine zemin hazırlama ihtimali de düşünülmelidir. Hastalar tek taraflı çiğneme, yanlış çiğneme alışkanlıkları veya diş sıkma alışkanlığı edinmeden diş eksiklikleri giderilmelidir.

Yapılan çalışmalarda implant tedavisinin hemofili hasta grubunda kanama ile ilgili gerekli önlemler alınarak yapılabileceği bildirilmiştir [181, 182]. Hemofili hastalarında kemik rezorbsiyonunun diş çekiminden sonra sistemik sağlıklı hastalara göre daha fazla etkilenebileceği düşünüldüğünden, eğer implant tedavisi planlanıyorsa ileri cerrahi işlemlere gerek duyulmadan (örneğin; sinüs lift, vertikal-horizantal augmentasyon, yumuşak doku artırma işlemleri vs.) yapılabilmesi için çekim sonrası hızlı davranılması önemlidir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğu hemofili hastalarında daha düşük olduğundan protetik rehabilitasyonu destekleyecek implant sayısının artırılması düşünülmelidir.

Ancak hemofilili hasta grubunun normal popülasyona göre oral hijyen değerlerinin daha düşük olduğu unutulmamalı, cerrahi işlemler öncesinde oral hijyen

eğitimi verilir hastanın uyum sağlama durumu takip edilmeli, eğer oral hijyen durumunda değişiklik olmazsa implant veya pre-protetik cerrahi işlemlerden uzaklaştırılması gerekebileceği düşünülmelidir.

İleri cerrahi işlemlerin planlandığında bu işlemlerin yüksek risk taşıdığı unutulmamalıdır. Kemik döngüsünün bozulmuş olabileceği düşünülerek özellikle kemikte yapılabilecek greftleme gereken işlemlerde başarısızlık riskinin yüksek olabileceği hatırlanmalıdır. Tüm hemofili hastalarına bu riskler anlatılmalı ve mutlaka kontrol sıklığı artırılmalıdır.

Çene bölgesine alınan darbelerde, çene kemiklerinin osteoporotik değişiklikler gösterebileceğinden kırık riskinin yüksek olabileceği düşünülmeli ve kırık vakalarında rijid fiksasyon için ilave plak-vidalar kullanılmasının gerekliliği değerlendirilmelidir. Aynı şekilde ortognatik cerrahi planlanıyorsa, kemiğin yük taşıma kapasitesi açısından yetersiz olabilme ihtimali bilinmeli, stabilizasyon için ilave plak-vidalar veya fiksasyon süresinin uzatılması gibi ek önlemler düşünülmelidir.

Hemofili hastaları klinik rutininde karşımıza çıkabilecek, sistemik sağlıklı bireylere göre ilave ilgi, dikkat ve bilgi gerektiren hasta gruplarıdır. Ağız içi bakıma daha fazla ihtiyaç duymaktadırlar. Bu konuda hematologlar ile diş hekimlerinin bilinçli olmaları ve birlikte çalışmaları önemlidir. Ağız içinde yapılacak işlemlerden önce mutlaka hastanın hematoloğu ile hareket edilmelidir. Aynı şekilde hematologlar da ağız içi semptomlar ve tedavi prosedürleri hakkında bilgi sahibi olmalı ve hastayı gerektiğinde diş hekimine yönlendirmelidir. Sağlık sistemimizde de bu hastalarla ilgili koruyucu-önleyici planlamalar yapılmasıyla ileri prosedürlere olan ihtiyacın azaltılması hem hastanın hayat kalitesinin geliştirilmesi hem de ekonomik açıdan önemlidir.

Bu çalışma ile hemofili hastası bireylerin genel topluma göre farkları ortaya konulmaya çalışılmış olup hekimlerin dikkatini çekerek bu bireyler için daha iyi tedavi planlamaları geliştirmek hedeflenmiştir.

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi'ne başvuran hastalar üzerinde yapılmış olup ülke genelinde yaygın bir şekilde, daha geniş yaş aralığında, daha fazla hemofili alt



grubu ve daha fazla kadın hasta dahil edilerek tekrarlanması, hemofili hastalığına sahip bireyler ile ilgili bilgilerimizi artırması açısından değerlidir. Daha fazla hemofili hastası kadın birey eklenerek aynı çalışmanın yapılması sayesinde, kadın-erkek hastalar arasındaki benzerlik ve/veya farkların ortaya konulması, ihmal edilen kadın hasta popülasyonu açısından da bilgilerimizi artıracaktır. Hemofili alt gruplarının da benzer çalışmalarla, daha büyük hasta popülasyonlarıyla incelenmesi de hastalığın klinik seyri, semptomları ve daha iyi tedavi seçenekleri oluşturulması açısından önemlidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemofili hastalarının klinik ve radyografik bulgularını birlikte değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonuçlarına ve mevcut literatür bilgisine dayanarak;

1. Oral hijyen durumunu belirten OHİ-S skorlarının sonuçlarına göre Hemofili hasta grubunun oral hijyen durumları normal popülasyona göre oldukça yetersizdir. Bu durumun nedenleri olarak; hastaları yetersiz veya eksik bilgilendirmek ve sağlık sistemimizin bu hasta grubu için özel koruyucu programların olmaması düşünülebilir. Hastaların kanama riskinden korkarak diş ipi kullanımından veya diş fırçalamadan kaçınmaları da bilgi yetersizliğini göstermektedir. Bu nedenle bu hasta grubuna erken yaşlardan itibaren oral hijyen eğitimleri verilebilecek programların oluşturulması gerekli olmakla birlikte diş hekimi ziyaretleri de artırılmalıdır.

2. Düşük oral hijyen durumuna periodonsiyumun inflamasyon ile cevap vereceğini varsayan ve bunu ölçmeyi amaçlayan Gİ ve DEKZİ skorları ise hemofili hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Korelasyon sonuçlarına baktığımızda ise Gİ skorlarında hemofili grupta istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durumun nedeni olarak hemofili hastalarının oral mukozalarının hastalıktan etkilenmiş olması nedeniyle, periodonsiyumları sağlıklı da olsa, hafif uyarılmada bile kanamaya eğilim gösterdiğini, bunun da Gİ skorlarını yükselttiğini ve bu nedenle korelasyon saptanmadığını düşünmekteyiz. Bu nedenle bu hasta grubunun oral hijyenlerinin düşük olmasının yanında hastalıktan etkilenmiş olan oral mukozalarının da kanamaya eğilimli olduğunu bilmek, hastaları buna göre bilgilendirmek ve ekstra ilgi göstermek gereklidir. Bu hastaların oral hijyenleri iyi olsa bile kanama skorlarının yüksek olabileceği göz önünde bulundurulmalı, ayrıca henüz hastalık tanısı almamış bir birey varlığında da bu tür bir semptomların hemofili hastalığını akla getirmesi gerektiği unutmamalı hematolog ile konsültasyon yapılmalıdır.

3. DMFT skorlarında hemofili hasta grubunda ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benze şekilde eksik diş skorları açısından bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde

yapılan diğerk çalışmalarda DMFT oranının yaş ile arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda yaş ortalamasının düşük olmasının DMFT skorlarını etkilemiş olabileceğini ve benzer bir çalışmanın daha yüksek yaş ortalamasını kapsayan hasta grubunda tekrarlandığında literatür ile uyumlu sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

4. Çalışmada llen Panoramik Mandibular İndeks, Mental İndeks ve Alveolar Kret Oranı değerleri hemofili hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulunmuştur. Faktör eksikliklerinin kemik yapım-yıkım döngüsünü kemik yapımının azalışı veya yıkımının artışı yönünden etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalı, çene kırığı varlığında ya da ortognatik cerrahi prosedürleri gibi kemiğin kortikal yapısının nispeten daha önemli olduğu ileri cerrahi işlemler planlandığımda, gerekli görüldüğü taktirde, bu kolay ulaşılabilir ölçüm yöntemlerinden faydalanılarak bir fikir oluşması sağlanmalıdır. Bir şüphe varlığında kortikal kemiği destekleyecek ekstra nemler alınması düşünülmelidir.

5. Çalışmada kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek amacı ile kondil, angulus ve premolar bölgeden yapılan Fraktal Analiz sonuçlarında hemofili hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle greft prosedürleri veya kemik içi implant tedavisi gibi kemiğin trabeküler yapısının nispeten daha önemli olduğu cerrahi prosedürlerde Fraktal Analiz ile kemik mineral yapısının değerlendirilerek bir fikir oluşmasının sağlanması önerilmektedir. Düşük mineral yoğunluğunu gösteren sonuçlar varlığında da yapılacak işleme uygun şekilde önlemler alınması düşünülmelidir.

6. Çalışmamız Hacettepe niversitesine başvuran şiddetli tip hemofili olan hastalar üzerinde, nispeten düşük yaş ortalamasına sahip hasta grubunda ve ağırlıklı olarak erkek hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmaya benzer çalışmaların daha yüksek hasta sayısına sahip, yeterli derecede kadın birey dahil edilerek, bütün hemofili alt gruplarında ve daha yüksek yaş ortalamalarına sahip hasta grubunda yapılmasının hemofili hasta grubundaki komorbit hastalıkların aydınlatılmasında ve teşhis-tedavi kapsamında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalarda teşhis-tedavi prosedürlerinin yetersiz olmasının hastalara psikolojik açıdan ve maliyet açısından yk olduğu unutulmamalıdır. Sağlık sistemimiz bu hasta grubuna erken yaşlardan

itibaren bilinç kazandırarak ve uygulayacağı koruyucu yaklaşım ile ilerde oluşabilecek ekstra komplikasyonların ve mali yükün de önüne geçmelidir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Stonebraker, J.S., et al., *The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018*. Haemophilia, 2020. **26**(4): p. 591-600.
2. Iorio, A., et al., *Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries*. Annals of internal medicine, 2019. **171**(8): p. 540-546.
3. Sonis, A.L. and R.J. Musselman, *Oral bleeding in classic hemophilia*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1982. **53**(4): p. 363-366.
4. Keohane, E., C.N. Otto, and J. Walenga, *Rodak's Hematology-E-Book: Clinical Principles and Applications*. 2019: Elsevier Health Sciences.
5. Aird, W., *Hemostasis and irreducible complexity*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2003. **1**(2): p. 227-230.
6. Campbell, S., *Hemostasis*, in *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*. 2020, Elsevier. p. 445-467.
7. Fitridge, R. and M. Thompson, *Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists*. 2011: University of Adelaide Press.
8. Periyah, M.H., A.S. Halim, and A.Z.M. Saad, *Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis*. International journal of hematology-oncology and stem cell research, 2017. **11**(4): p. 319.
9. Tailor, A., D. Cooper, and D.N. Granger, *Platelet–vessel wall interactions in the microcirculation*. Microcirculation, 2005. **12**(3): p. 275-285.
10. Zhou, Z., et al. *Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2010. © Thieme Medical Publishers.
11. Fritsma, G.A., *Platelet production, structure, and function*. Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications, 2015: p. 167.
12. Rogers, H.J., M.O. Nakashima, and K. Kottke-Marchant, *Hemostasis and thrombosis*, in *Hematopathology*. 2018, Elsevier. p. 57-105. e4.
13. Hall, J.E. and M.E. Hall, *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
14. Hoffbrand, A.V. and D.P. Steensma, *Hoffbrand's essential haematology*. 2019: John Wiley & Sons.
15. Lichtman, M.A., et al., *Williams Manual of Hematology*. 2011: McGraw-Hill.

16. Palta, S., R. Saroa, and A. Palta, *Overview of the coagulation system*. Indian journal of anaesthesia, 2014. **58**(5): p. 515.
17. Srivastava, A., et al., *WFH guidelines for the management of hemophilia*. Haemophilia, 2020. **26**: p. 1-158.
18. Lee, C.A., E.E. Berntorp, and W.K. Hoots, *Textbook of hemophilia*. 2011: John Wiley & Sons.
19. Green, D., *Hemophilia and Von Willebrand disease: factor VIII and Von Willebrand factor*. 2018: Academic Press.
20. Forbes, C., *Clinical aspects of the genetic disorders of coagulation*. Disorders of hemostasis. 3rd ed. Philadelphia, 1996: p. 138-85.
21. Kulkarni, R., et al., *Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System*. Haemophilia, 2017. **23**(2): p. 207-214.
22. Ragni, M., et al., *Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe haemophilia A in US haemophilia treatment centres*. Haemophilia, 2012. **18**(1): p. 63-68.
23. Di Minno, G., et al., *Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients?* Annals of Hematology, 2017. **96**(8): p. 1253-1270.
24. Björkman, S. and E. Berntorp, *Pharmacokinetics of coagulation factors*. Clinical pharmacokinetics, 2001. **40**(11): p. 815-832.
25. Tiede, A., et al., *Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A*. Thrombosis and Haemostasis, 2020. **120**(02): p. 277-288.
26. Martinowitz, U., et al., *Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia*. Haemophilia, 2009. **15**(3): p. 676-685.
27. Iorio, A., et al., *Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH*. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, 2017. **15**(12): p. 2461-2465.
28. Mathews, V., et al. *Surgery for hemophilia in developing countries*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10017.
29. Key, N.S. and C. Negrier, *Coagulation factor concentrates: past, present, and future*. The Lancet, 2007. **370**(9585): p. 439-448.

30. Sørensen, B., et al., *Clinical review: Prothrombin complex concentrates-evaluation of safety and thrombogenicity*. Critical Care, 2011. **15**(1): p. 1-9.
31. Stanworth, S.J., *The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy*. ASH Education Program Book, 2007. **2007**(1): p. 179-186.
32. Mannucci, P.M., *Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 1997. **90**(7): p. 2515-2521.
33. Loomans, J.I., et al., *Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering*. haematologica, 2018. **103**(3): p. 550.
34. Leissinger, C., et al., *High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate®) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A*. Haemophilia, 2001. **7**(3): p. 258-266.
35. Özgönenel, B., M. Rajpurkar, and J.M. Lusher, *How do you treat bleeding disorders with desmopressin?* Postgraduate medical journal, 2007. **83**(977): p. 159-163.
36. Mannucci, P.M., *Hemostatic drugs*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(4): p. 245-253.
37. Frachon, X., et al., *Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000–2002)*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2005. **99**(3): p. 270-275.
38. Kouides, P.A., et al., *Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid*. British journal of haematology, 2009. **145**(2): p. 212-220.
39. Franchini, M., M. Zaffanello, and G. Lippi, *The use of desmopressin in mild hemophilia A*. Blood coagulation & fibrinolysis, 2010. **21**(7): p. 615-619.
40. Franchini, M., et al., *Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review*. Blood Transfusion, 2019. **17**(3): p. 223.
41. Pasi, K.J., et al., *Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(9): p. 819-828.
42. Blanchette, V., et al., *Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH*. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, 2014. **12**(11): p. 1935-1939.

43. Oldenburg, J., *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2015. **125**(13): p. 2038-2044.
44. Collins, P.W., et al., *Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009. **7**(3): p. 413-420.
45. Soucie, J.M., et al., *The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B*. Blood advances, 2018. **2**(16): p. 2136-2144.
46. Gouw, S.C., et al., *Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2013. **121**(20): p. 4046-4055.
47. Hernandez-Navarro, F., et al., *Clinical efficacy in bleeding and surgery in von Willebrand patients treated with Fanhdi® a highly purified, doubly inactivated FVIII/VWF concentrate*. Haemophilia, 2008. **14**(5): p. 963-967.
48. Davies, J. and R.A. Kadir, *Heavy menstrual bleeding: an update on management*. Thrombosis research, 2017. **151**: p. S70-S77.
49. Mannucci, P.M., *Treatment of von Willebrand's disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(7): p. 683-694.
50. Ragni, M.V., et al., *Phase II prospective open-label trial of recombinant interleukin-11 in desmopressin-unresponsive von Willebrand disease and mild or moderate haemophilia A*. Thrombosis and haemostasis, 2013. **109**(02): p. 248-254.
51. Batty, P., et al., *Treatment burden, haemostatic strategies and real world inhibitor screening practice in non-severe haemophilia A*. British journal of haematology, 2017. **176**(5): p. 796-804.
52. Hoots, W.K. and A. Shapiro, *Treatment of bleeding and perioperative management in hemophilia A and B*. Up To Date, Section. Upto Date Inc. Available from: <http://uptodate.com> [Accessed on 20/05/2019], 2021.
53. Schütte, L.M., et al., *Desmopressin treatment combined with clotting factor VIII concentrates in patients with non-severe haemophilia A: protocol for a multicentre single-armed trial, the DAVID study*. BMJ open, 2019. **9**(4): p. e022719.
54. Coppola, A., et al., *Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(2).
55. Solimeno, L.P., et al., *Major and Minor Classifications for Surgery in People With Hemophilia: A Literature Review*. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2018. **24**(4): p. 549-559.



56. Aryal, K.R., et al., *General surgery in patients with a bleeding diathesis: how we do it*. World journal of surgery, 2011. **35**(12): p. 2603-2610.
57. Abrisham, M., M. Tabrizzadeh, and A. Ghateh, *Knowledge of oral hygiene among hemophilic patients referred to Iranian Hemophilia Society*. Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects, 2009. **3**(2): p. 60.
58. Zaliuniene, R., et al., *Hemophilia and oral health*. Stomatologija, 2014. **16**(4): p. 127-31.
59. Alpkilic Baskirt, E., G. Ak, and B. Zulfikar, *Oral and general health-related quality of life among young patients with haemophilia*. Haemophilia, 2009. **15**(1): p. 193-198.
60. Webster, W. and R. Courtney, *Diagnosis and treatment of periodontal disease in the hemophiliac*. Proceedings, Dental Hemophilia Institute. New York: National Hemophilia Foundation, 1968.
61. Gupta, A., J.B. Epstein, and R.J. Cabay, *Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management*. Journal of the Canadian Dental Association, 2007. **73**(1).
62. Czajkowska, S., et al., *Assessment of Oral Health and Healthy Habits in Adult Patients with Congenital Hemophilia*. European Journal of Dentistry, 2022.
63. Hitchings, E.J., *The oral health of individuals with haemophilia: a review of the literature*. New Zealand Dental Journal, 2011. **107**(1).
64. Megson, E., K. Kapellas, and P.M. Bartold, *EVIDENCE SYNTHESIS: Relationship between periodontal disease and osteoporosis*. International Journal of Evidence-Based Healthcare, 2010. **8**(3): p. 129-139.
65. Dougall, A. and J. Fiske, *Access to special care dentistry, part 5. Safety*. British dental journal, 2008. **205**(4): p. 177-190.
66. Katz, J.O. and G.T. Terezhalmay, *Dental management of the patient with hemophilia*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1988. **66**(1): p. 139-144.
67. Sonbol, H., et al., *Dental health indices and caries-related microflora in children with severe haemophilia*. Haemophilia, 2001. **7**(5): p. 468-474.
68. Ak, G., M. Ünür, and B. Zulfikar, *Hemofili hastalarında ağız-diş sağlığı*. Türkiye Klinikleri J Sci, 1998. **18**(2): p. 141-44.
69. Greenberg, M., *Ulcerative vesicular and bullous lesions*. Dalam: Lynch M, Brightman VJ, Greenberg MS, editors. *Burket's oral medicine, diagnosis, and treatment*. 2003, Philadelphia: WB. Saunders Co.

70. Coşkunes, F. and Ö. Doğan, *Kanama bozukluğu olan hastalarda dental yaklaşım*. Cumhuriyet Dental Journal, 2013. **16**(1): p. 83-90.
71. Jansen, N.W., G. Roosendaal, and F.P. Lafeber, *Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues*. British journal of haematology, 2008. **143**(5): p. 632-640.
72. Jp, G., *Wintrobe's clinical hematology*. 2008, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
73. Rodríguez-Merchán, E.C., *Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis*. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007), 1997. **343**: p. 6-11.
74. Greer, R.B. and J.O. Ballard, *Musculoskeletal bleeding in hemophilia*. 1982, Slack Incorporated Thorofare, NJ. p. 521-527.
75. Pulles, A.E., et al., *Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy*. Pharmacological research, 2017. **115**: p. 192-199.
76. Roberts, W.E. and D.L. Stocum, *Part II: Temporomandibular joint (TMJ)—Regeneration, degeneration, and adaptation*. Current Osteoporosis Reports, 2018. **16**(4): p. 369-379.
77. Lu, K., et al., *Molecular signaling in temporomandibular joint osteoarthritis*. Journal of Orthopaedic Translation, 2022. **32**: p. 21-27.
78. De Leeuw, R. and G. Klasser, *Diagnosis and management of TMDs*. Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management. 5th ed. Chicago: Quintessence, 2013: p. 127-85p.
79. Dworkin, S.F., et al., *Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls*. The Journal of the American Dental Association, 1990. **120**(3): p. 273-281.
80. Bagis, B., et al., *Gender difference in prevalence of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders: a retrospective study on 243 consecutive patients*. International journal of medical sciences, 2012. **9**(7): p. 539.
81. Greene, C., *Concepts of TMD etiology: effects on diagnosis and treatment*. TMDs: an evidence-based approach to diagnosis and treatment. Chicago: Quintessence Publishing, 2006: p. 219-28.
82. Khokhrin, D., et al., *TMJ pathology in hemophilia patients*. Stomatologiya, 2012. **91**(2): p. 46-48.
83. Guimarães, T.B., et al., *Temporomandibular disorder: prevalence among hemophiliac patients*. Int. J. Odontostomat, 2015. **9**(2): p. 295-300.

84. Kaneda, T., *Hemarthrosis of the temporomandibular joint in a patient with hemophilia B: Report of case*. 1979.
85. Heaney, R.P., *BMD: the problem*. 2005, Springer. p. 1013-1015.
86. Welten, D., et al., *Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake*. Journal of Bone and Mineral Research, 1994. **9**(7): p. 1089-1096.
87. Kovacs, C.S., *Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis*. Transfusion and Apheresis Science, 2008. **38**(1): p. 33-40.
88. Gerstner, G., et al., *Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia*. Haemophilia, 2009. **15**(2): p. 559-565.
89. Cummings, S.R. and L.J. Melton, *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. The Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1761-1767.
90. Lee, V., et al., *Fracture neck of femur in haemophilia A—experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India*. Haemophilia, 2007. **13**(4): p. 391-394.
91. Hoots, W., et al., *Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects*. Haemophilia, 2007. **13**: p. 4-9.
92. Gurevitch, O. and S. Slavin, *The hematological etiology of osteoporosis. Medical hypotheses*, 2006. **67**(4): p. 729-735.
93. Mansouritorghabeh, H. and Z. Rezaieyazdi, *Bleeding disorders and reduced bone density*. Rheumatology international, 2011. **31**(3): p. 283-287.
94. Greene, J.G. and J.R. Vermillion, *The simplified oral hygiene index*. The Journal of the American Dental Association, 1964. **68**(1): p. 7-13.
95. Løe, H. and J. Silness, *Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity*. Acta odontologica scandinavica, 1963. **21**(6): p. 533-551.
96. Nowicki, D., et al., *The gingival bleeding time index*. Journal of periodontology, 1981. **52**(5): p. 260-262.
97. Klein, H., C.E. Palmer, and J.W. Knutson, *Studies on dental caries: I. Dental status and dental needs of elementary school children*. Public Health Reports (1896-1970), 1938: p. 751-765.
98. Shulman, J.D. and D.P. Cappelli, *Epidemiology of dental caries*, in *Prevention in Clinical Oral Health Care*. 2008, Mosby Inc. p. 2-13.

99. Mehta, A., *Comprehensive review of caries assessment systems developed over the last decade*. RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia, 2012. **9**(3): p. 316-321.
100. Cakur, B., et al., *Dental panoramic radiography in the diagnosis of osteoporosis*. Journal of International Medical Research, 2008. **36**(4): p. 792-799.
101. Güleç, M., M. Taşşöker, and S. Şener, *Tıpta ve Diş Hekimliğinde Fraktal Analiz*. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2019. **40**(1): p. 17-31.
102. Baker-LePain, J.C. and N.E. Lane, *Role of bone architecture and anatomy in osteoarthritis*. Bone, 2012. **51**(2): p. 197-203.
103. Buckland-Wright, J., J. Lynch, and C. Bird, *Microfocal techniques in quantitative radiography: measurement of cancellous bone organization*. Rheumatology, 1996. **35**(suppl\_3): p. 18-22.
104. Weibel, E.R., *Fractal geometry: a design principle for living organisms*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 1991. **261**(6): p. L361-L369.
105. Updike, S.X. and H. Nowzari, *Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes*. Journal of periodontal research, 2008. **43**(6): p. 658-664.
106. Sansare, K., D. Singh, and F. Karjodkar, *Changes in the fractal dimension on pre-and post-implant panoramic radiographs*. Oral Radiology, 2012. **28**(1): p. 15-23.
107. Kurşun-Çakmak, E.Ş. and S. Bayrak, *Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 2018. **126**(2): p. 184-191.
108. Demirbaş, A.K., et al., *Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2008. **106**(1): p. e41-e48.
109. Gumussoy, I., et al., *Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure*. Dentomaxillofacial Radiology, 2016. **45**(5): p. 20150389.
110. Kato, C.N., et al., *Use of fractal analysis in dental images: a systematic review*. Dentomaxillofacial Radiology, 2020. **49**(2): p. 20180457.
111. Bollen, A., et al., *Fractal dimension on dental radiographs*. Dentomaxillofacial Radiology, 2001. **30**(5): p. 270-275.

112. Smith Jr, T., G. Lange, and W.B. Marks, *Fractal methods and results in cellular morphology—dimensions, lacunarity and multifractals*. Journal of neuroscience methods, 1996. **69**(2): p. 123-136.
113. White, S.C. and D.J. Rudolph, *Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 1999. **88**(5): p. 628-635.
114. Southard, T.E., et al., *Fractal dimension in radiographic analysis of alveolar process bone*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 1996. **82**(5): p. 569-576.
115. Sanchez-Molina, D., et al., *Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone*. Medical engineering & physics, 2013. **35**(5): p. 576-582.
116. Yasar, F. and F. Akgunlu, *The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis*. Dentomaxillofacial radiology, 2006. **35**(1): p. 1-9.
117. Munhoz, L., et al., *Mandibular cortical index in the screening of postmenopausal at low mineral density risk: a systematic review*. Dentomaxillofacial Radiology, 2021. **50**(4): p. 20200514.
118. Benson, B.W., T.J. Prihoda, and B.J. Glass, *Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1991. **71**(3): p. 349-356.
119. Wical, K.E. and C.C. Swoope, *Studies of residual ridge resorption. Part I. Use of panoramic radiographs for evaluation and classification of mandibular resorption*. The Journal of prosthetic dentistry, 1974. **32**(1): p. 7-12.
120. Hirai, T., et al., *Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients*. The Journal of prosthetic dentistry, 1993. **69**(1): p. 49-56.
121. Klemetti, E. and P. Vainio, *Effect of bone mineral density in skeleton and mandible on extraction of teeth and clinical alveolar height*. The Journal of prosthetic dentistry, 1993. **70**(1): p. 21-25.
122. Ledgerton, D., et al., *Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population*. Dentomaxillofacial Radiology, 2014.
123. Lee, C., et al., *Management of haemophilia in the developing world*. Haemophilia: State of the Art, 1998. **4**(4): p. 474-480.
124. Lee, C., et al., *Unsolved problems in haemophilia*. Haemophilia: State of the Art, 1998. **4**(4): p. 341-345.
125. Evatt, B., *The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally*. Haemophilia, 2006. **12**: p. 13-21.

126. Miller, C.H. and C.J. Bean, *Genetic causes of haemophilia in women and girls*. Haemophilia, 2021. **27**(2): p. e164-e179.
127. Miller, C.H., et al., *Women and girls with haemophilia receiving care at specialized haemophilia treatment centres in the United States*. Haemophilia, 2021. **27**(6): p. 1037-1044.
128. van Galen, K.P., et al., *A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: communication from the SSC of the ISTH*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2021. **19**(8): p. 1883-1887.
129. Girolami, A., et al., *Main clinical manifestations of a bleeding diathesis: an often disregarded aspect of medical and surgical history taking*. Haemophilia, 2005. **11**(3): p. 193-202.
130. Napeñas, J.J. and L.L. Patton, *Bleeding and clotting disorders*. Burket's Oral Medicine, 2021: p. 665-704.
131. Ngoc, V.T.N., et al., *Pulpotomy management using laser diode in pediatric patient with severe hemophilia A under general anesthesia—A case report*. Special Care in Dentistry, 2018. **38**(3): p. 155-159.
132. Boyd, D. and M. Kinirons, *Dental caries experience of children with haemophilia in Northern Ireland*. International Journal of Paediatric Dentistry, 1997. **7**(3): p. 149-153.
133. Ziebolz, D., et al., *Oral health in adult patients with congenital coagulation disorders—a case control study*. Haemophilia, 2011. **17**(3): p. 527-531.
134. Othman, N., S. Sockalingam, and A. Mahyuddin, *Oral health status in children and adolescents with haemophilia*. Haemophilia, 2015. **21**(5): p. 605-611.
135. Mielnik-Błaszczak, M., *Evaluation of dentition status and oral hygiene in Polish children and adolescents with congenital haemorrhagic diatheses*. International Journal of Paediatric Dentistry, 1999. **9**(2): p. 99-103.
136. Azhar, S., N. Yazdanie, and N. Muhammad, *Periodontal status and IOTN interventions among young hemophiliacs*. Haemophilia, 2006. **12**(4): p. 401-404.
137. Silva, L.T.d., et al., *Can Hemophilia Impact on the Oral Health Conditions of Children and Adolescents? A Systematic Review and Metanalysis*. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, 2022. **22**.
138. Daneswari, V. and A. Reddy, *Oral Hygiene Status and Treatment Needs among Haemophilic Children in Telangana State and Andhra Pradesh State*. Annals of Medical and Health Sciences Research, 2017.

139. Gaddam, K., et al., *Oral health status among 6-to 12-year-old haemophilic children—An educational intervention study*. Haemophilia, 2014. **20**(4): p. e338-e341.
140. Salem, K., S. Seyyedkhamesi, and M. Aminian, *Evaluation of oral and dental health status in hemophilic children and adolescents in the city of Rasht*. J Pediatr Res [Internet], 2018: p. 182-186.
141. Fiorillo, L., et al., *Oral and psychological alterations in haemophiliac patients*. Biomedicines, 2019. **7**(2): p. 33.
142. Krüger, S., M. Boettger, and T. Hilberg, *Somatosensory profile of patients with haemophilia*. Haemophilia, 2018. **24**(1): p. 97-103.
143. Parvaie, P., et al., *Evaluation of gum health status in hemophilia patients in Birjand (a case-control study)*. American Journal of Blood Research, 2020. **10**(3): p. 54.
144. RE, A.B., *Hemofili hastalarında ağız ve diş sağlığının yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi*. 2009, Doktora tezi. İstanbul Üniv. Diş Hek. Fak. Ağız, diş, çene hastalıkları ve ....
145. Kumar, M., et al., *Oral hygiene and dentition status in children and adults with hemophilia: A case-control study*. Special care in dentistry, 2018. **38**(6): p. 391-394.
146. Zaliuniene, R., et al., *Dental health and disease in patients with haemophilia—a case-control study*. Haemophilia, 2014. **20**(3): p. e194-e198.
147. Makarem, A., et al., *Evaluation of oral and dental health status of Khorasan Province hemophilic patients in 2004*. Journal of Mashhad Dental School, 2008. **32**(2): p. 161-168.
148. Peyvandi, F., I. Garagiola, and G. Young, *The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications*. The Lancet, 2016. **388**(10040): p. 187-197.
149. Berntorp, E. and A.D. Shapiro, *Modern haemophilia care*. The Lancet, 2012. **379**(9824): p. 1447-1456.
150. Larson, E.A., et al., *Deletion of Coagulation Factor IX Compromises Bone Mass and Strength: Murine Model of Hemophilia B (Christmas Disease)*. Calcified Tissue International, 2021. **109**(5): p. 577-585.
151. Khawaji, M., K. Åkesson, and E. Berntorp, *Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density*. Haemophilia, 2009. **15**(1): p. 261-266.

152. Gallacher, S., et al., *Association of severe haemophilia A with osteoporosis: a densitometric and biochemical study*. QJM: An International Journal of Medicine, 1994. **87**(3): p. 181-186.
153. Wallny, T., et al., *Osteoporosis in haemophilia—an underestimated comorbidity?* Haemophilia, 2007. **13**(1): p. 79-84.
154. Ehsanbakhsh, A., et al., *Prevalence of Bone Density Reduction and Its Related Factors in Hemophilia Patients in South Khorasan Province in 2018*. Galen Medical Journal, 2020. **9**: p. e1711.
155. Iorio, A., et al., *Bone mineral density in haemophilia patients*. Thrombosis and haemostasis, 2010. **103**(03): p. 596-603.
156. Paschou, S., et al., *Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis*. Osteoporosis International, 2014. **25**(10): p. 2399-2407.
157. Kempton, C.L., et al., *Bone density in haemophilia: a single institutional cross-sectional study*. Haemophilia, 2014. **20**(1): p. 121-128.
158. Haemophilia, A., *Increased fracture rates in people with haemophilia: a 10-year single institution retrospective analysis*. British Journal of Haematology, 2015. **170**: p. 584-593.
159. Weitzmann, M.N., et al., *Reduced bone formation in males and increased bone resorption in females drive bone loss in hemophilia A mice*. Blood advances, 2019. **3**(3): p. 288-300.
160. Zhang, Y., et al., *F2r negatively regulates osteoclastogenesis through inhibiting the Akt and NFκB signaling pathways*. International journal of biological sciences, 2020. **16**(9): p. 1629.
161. Pagel, C.N., et al., *Thrombin-stimulated growth factor and cytokine expression in osteoblasts is mediated by protease-activated receptor-1 and prostanoids*. Bone, 2009. **44**(5): p. 813-821.
162. Mousa, A., et al., *Transglutaminases factor XIII-A and TG2 regulate resorption, adipogenesis and plasma fibronectin homeostasis in bone and bone marrow*. Cell Death & Differentiation, 2017. **24**(5): p. 844-854.
163. Liu, H., et al., *Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians guideline*. Annals of internal medicine, 2008. **148**(9): p. 685-701.
164. Carmo, J.Z.B. and S.F.d. Medeiros, *Mandibular inferior cortex erosion on dental panoramic radiograph as a sign of low BoneMineral density in postmenopausal women*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia, 2017. **39**: p. 663-669.



165. Mostafa, R.A., E.A. Arnout, and M.M. Abo el-Fotouh, *Feasibility of cone beam computed tomography radiomorphometric analysis and fractal dimension in assessment of postmenopausal osteoporosis in correlation with dual X-ray absorptiometry*. Dentomaxillofacial radiology, 2016. **45**(7): p. 20160212.
166. Miliuniene, E., et al., *Relationship between mandibular cortical bone height and bone mineral density of lumbar spine*. Stomatologija, 2008. **10**(2): p. 72-5.
167. Jagelavičienė, E., R. Kubilius, and A. Krasauskienė, *The relationship between panoramic radiomorphometric indices of the mandible and calcaneus bone mineral density*. Medicina, 2010. **46**(2): p. 95.
168. Altun, O., *Osteoporoz tanısında dijital radyomorfometrik analizlerin tanısal güvenilirliği ve dexa ile karşılaştırılması*.
169. Southard, T.E., K.A. Southard, and A. Lee, *Alveolar process fractal dimension and postcranial bone density*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2001. **91**(4): p. 486-491.
170. Czajkowska, S., et al., *Potential Biochemical Markers and Radiomorphometric Indices as Predictors of Reduced Bone Mass in Patients with Congenital Hemophilia*. Journal of Clinical Medicine, 2022. **11**(12): p. 3391.
171. Sánchez, I. and G. Uzcátegui, *Fractals in dentistry*. Journal of dentistry, 2011. **39**(4): p. 273-292.
172. Heo, M.-S., et al., *Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2002. **94**(6): p. 763-767.
173. Hayek, E., et al., *Correlating radiographic fractal analysis at implant recipient sites with primary implant stability: an in vivo preliminary study*. Cureus, 2020. **12**(1).
174. Arsan, B., et al., *Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 2017. **123**(3): p. 382-391.
175. Shenoj, S., et al., *A study of complexity of oral mucosa using fractal geometry*. Indian Journal of Dental Research, 2017. **28**(4): p. 362.
176. Yagmur, B., et al., *Alterations of panoramic radiomorphometric indices in children and adolescents with beta-thalassemia major: A fractal analysis study*. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, 2022. **27**(1): p. e10.
177. Ersu, N., et al., *Evaluation of chronic renal failure with cone beam computed tomography radiomorphometric indices and fractal analysis in the mandible*. Oral Radiology, 2022: p. 1-10.

178. Gulec, M., et al., *Evaluation of the mandibular trabecular bone in patients with bruxism using fractal analysis*. Oral radiology, 2021. **37**(1): p. 36-45.
179. Nishioka, G.J., J.E. Van Sickels, and H.B. Tilson, *Hemophilic arthropathy of the temporomandibular joint: review of the literature, a case report, and discussion*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1988. **65**(2): p. 145-150.
180. Yenel, S., et al., *Temporomandibular disorders in patients with inherited coagulation disorders: A clinical study*. Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery, 2022. **123**(4): p. 473-477.
181. Gatti, P., et al., *Prospective observational study on the clinical behaviour of dental implants in patients with haemophilia. Preliminary results*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2022. **60**(2): p. 157-161.
182. Franchini, M., et al., *Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers*. Haemophilia, 2005. **11**(5): p. 504-509.

## 8. EKLER

### Ek-1: Orjinallik Raporu

#### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZ ÇALIŞMASI ORİJİNALLİK RAPORU

Adı Soyadı: GÜLİN ACAR  
Anabilim Dalı: AĞIZ, DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ  
Tez Başlığı: HEMOFİLİ HASTALARININ ORAL BULGULARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda başlığı bulunan tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 101 sayfalık kısmına ilişkin 23/01/2023 tarihinde tez danışmanım tarafından TURNITIN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %11' olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan filtremeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç / dahil
3. 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Araş. Gör. Gülin  
ACAR

Danışman Onayı  
UYGUNDUR

PROF. DR. ALPER AKTAŞ  
23/ 01/2023



## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: **Gülin Acar**  
 Ödev başlığı: **Gülin Tez**  
 Gönderi Başlığı: **Gülin Tez**  
 Dosya adı: **tez.docx**  
 Dosya boyutu: **2.41M**  
 Sayfa sayısı: **126**  
 Kelime sayısı: **27,928**  
 Karakter sayısı: **189,210**  
 Gönderim Tarihi: **23-Oca-2023 12:24ÖS (UTC+0300)**  
 Gönderim Numarası: **1997619447**

