

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

HEMOFİLİ HASTASI ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA
AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Kübra (YILMAZ) ÇALIŞIR

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüseyin KARAYILMAZ

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
TDH-2019-4740 proje numarası ile desteklenmiştir.

2020-ANTALYA

ONAY SAYFASI

Kübra YILMAZ tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. .../...../.....

İmza

Üye : Prof. Dr. Fiğen SEYMEN
(İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye : Prof. Dr. Hüseyin KARAYILMAZ
(Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye : Doç. Dr. Özge GÜNGÖR
(Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Bu tez,/...../..... tarih ve/..... sayılı Yönetim Kurulu kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakültesi

Kurum Yöneticisi

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Aday

Dt. Kübra (YILMAZ) ÇALIŞIR

İmza



TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin her aşamasında büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olup değerli bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren; desteğini her zaman hissettiğim, öğrencisi olmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin KARAYILMAZ'a

Uzmanlık eğitimim süresince akademik ve klinik tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, her konuda ilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Özge GÜNGÖR ve Dr. Öğr. Üyesi Zülfikar Zahit ÇİFTÇİ'ye,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Osman Alphan KÜPESİZ'e

Saygıdeğer jüri hocam Prof. Dr. Figen SEYMEN'e,

Tez çalışma grubumun oluşmasında ciddi katkıları olan Hemşire Hayriye BAŞER'e

Tez çalışmama maddi destek sağlayan, AÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan hep mutluluk duyduğum her türlü yardımları ve destekleri ile her zaman yanımda olan tanımdan dolayı büyük mutluluk duyduğum mezun olan ve eğitimi devam eden çok değerli, sevgili asistan arkadaşlarıma ve yardımcı personellere,

Tüm hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan çekinmeden her anımda yanımda olan, sevgi ve destekleriyle bu günlere gelmemde büyük emekleri olan canım aileme,

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgisi ve sabrıyla tüm desteğini hissettiğim sevgili eşim Murat ÇALIŞIR'a tüm kalbimle sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı hemofili hastası çocuk ve adölesanların, diş çürüğü, oral hijyen durumları, tükürük tamponlama kapasitesi, tükürük akış hızı, Streptococcus mutans (*S. mutans*) ve laktobasil seviyelerini değerlendirmek, yaş ve cinsiyet ile uyumlu sağlıklı hastalarla sonuçları karşılaştırmaktır.

Yöntem: Yaşları 4-17 (ort: 9,90±4,38) arası değişen, 43 hemofilili erkek ve yaşları 6-15 (ort: 9,62±2,34) arası değişen sağlıklı 40 erkek çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Hemofili hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun başlangıç oral hijyen indeksi (OHI), plak indeksi (PI), gingival indeksi (GI), diş taşı indeksi, DMFT, dft, tükürük akış hızı, tükürük tamponlama kapasitesi ve *S. mutans* ve laktobasil değerleri kaydedilmiştir. Oral hijyen eğitimleri verilip, gerekli tedavileri için ilgili kliniklere yönlendirilen hemofili hastalarının altıncı ayda aynı ölçümleri tekrar yapılmış ve elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunun başlangıç OHI, PI, GI, diş taşı indeksi, DMFT değeri ve *S. mutans* düzeyi kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,005$). Çalışma grubunun 6 ay sonraki OHI, PI, diş taşı indeksi ve *S. mutans* seviyelerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir iyileşme görülmüş olup, kontrol grubu ile aralarındaki istatistiksel farklılık ortadan kalkmıştır. Çalışma grubu tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesinin altıncı ayda arttığı görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç: Hemofili hastalarına oral hijyen eğitimleri verildikten sonra yapılan 6. ay kontrol randevularında oral hijyen durumunun istatistiki olarak anlamlı ölçüde düzeldiği ve sağlıklı kontrol grubuyla aynı seviyeye geldiği görülmüştür. Bu sebeple, sistemik hastalıklara sahip çocuklarda, multidisipliner tedavi yaklaşımı önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, DMFT, *S. mutans*, laktobasil, Gingival indeks

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study evaluates of dental caries, oral hygiene, salivary buffering capacity, salivary flow rate, *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) and lactobacillus levels of children and adolescents with hemophilia and compare results with healthy patients compatible with age and gender.

Method: This study involved 43 male hemophilia patients between 4-17 years old (mean: $9,90 \pm 4,38$) and 40 healthy male children aged 6-15 (mean: $9,62 \pm 2,34$). In patients with hemophilia and healthy control group, initial oral hygiene index (OHI), plaque index (PI), gingival index (GI), calculus index, DMFT, dft, salivary flow rate, salivary buffering capacity, *S. mutans* and lactobacillus values were examined. After the initial evaluation oral hygiene motivations were given to the hemophilia patients and directed for the necessary dental treatments. At sixth month control appointments the same parameters were reevaluated. The obtained data were compared.

Results: The initial OHI, PI, GI, calculus index, DMFT value and *S. mutans* level of the study group were statistically significantly higher than the control group ($p < 0,05$). A significant improvement was observed in the OHI, PI, calculus index and *S. mutans* levels of the study group after 6 months, and the statistical difference between them and the control group disappeared. It was observed that the saliva flow rate and buffering capacity of the study group increased in the sixth month ($p < 0,05$).

Conclusion: In the sixth month control appointments it was observed that the oral hygiene status improved statistically significantly and reached the same level as the healthy control group. Therefore, multidisciplinary treatment approach is important in children with systemic diseases.

Key words: Hemophilia, DMFT, *S. mutans*, Laktobasillus, Gingival index

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemofili	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Genetik	5
2.1.4. Klinik Tanı	6
2.1.5. Klinik Bulgular	7
2.1.6. Hemofilide Laboratuvar Bulguları	11
2.1.7. Hemofilide Tedavi Seçenekleri	14
2.2. Hemofili Hastalığında Görülen Kronik Komplikasyonlar	21
2.2.1. Hemofilik Artropati Gelişimi	21
2.2.2. İnhibitör Gelişimi	22
2.2.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	23
2.3. Diş Çürüğü	24
2.3.1. Bireysel Faktörler	26
2.3.2. Dış Etkenler	29
2.3.3. Çürüğün Şiddet Derecesini Belirleyen İndeksler	31
2.4. Tükürük	32
2.4.1. Tükürüğün İçeriği ve Fonksiyonu	32
2.4.2. Tükürük Akış Hızı	33
2.4.3. Tükürük pH'sı	36
2.4.4. Tükürük Tamponlama kapasitesi	37
2.5. Oral Mikrobiyolojik Flora	37
2.5.1. Oral Streptokoklar	37
2.5.2. Laktobasiller	39

2.6. Hemofili Hastalarında Ağız-Diş Sağlığı	40
2.7. Hemofili Hastalarında Dental Yaklaşım	41
2.7.1. Hemofili Hastalarında Koruyucu Diş Hekimliği	42
2.7.2. Hemofili Hastalarında Anestezi ve Ağrı Kontrolü	43
2.7.3. Hemofili Hastalarında Oral Cerrahi	43
2.7.4. Hemofili Hastalarında Periodontal Tedavi	45
2.7.5. Hemofili Hastalarında Restoratif Tedavi	45
2.7.6. Hemofili Hastalarında Endodontik Tedavi	46
2.7.7. Hemofili Hastalarında Ortodontik Tedavi	46
3. GEREÇ ve YÖNTEM	47
3.1. Etik Kurul Onayı ve Gerekli Resmi İzinler	47
3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması	47
3.3. Kontrol Grubunun Oluşturulması	48
3.4. Klinik İncelemeler ve Araştırmacının Aynı Ölçümü Tekrarlayabilme Güvenilirliği	48
3.5. Ağız İçi Muayenelerin Yapılması	49
3.5.1. Diş Çürüğü Skorlarının Belirlenmesi	49
3.5.2. Oral Hijyen Değerlendirme Yöntemi	49
3.5.3. GI Değerlendirme Yöntemi	50
3.5.4. OHI Değerlendirme Yöntemi	50
3.6. Tükürük Parametrelerinin Değerlendirilmesi	51
3.6.1. Uyarılmış Tükürük Akış Hızı	51
3.6.2. Tükürük Tamponlama Kapasitesi Değerlendirme Yöntemi	52
3.6.3. Tükürük Mikrobiyolojik Analiz yöntemi	52
3.7. Çalışmanın Planı	55
3.8. Sonuçların İstatistiksel Analizi	56
4. BULGULAR	57
4.1. Bölüm I: Çalışma Grubunun Başlangıç Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	57
4.1.1. Çalışma Grubunun Hemofili Tipine Göre Dağılımı	58
4.1.2. Çalışma Grubunun Hemofili Şiddetine Göre Dağılımı	59

4.1.3. Çalışma Grubunun Başlangıç OHI, PI, GI, Diş Taşı İndeksi, DMFT/dft, Tükürük Akış Hızı Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	60
4.1.4. Çalışma Grubunun Tükürük Tamponlama Kapasitesi, <i>S. mutans</i> ve Laktobasil Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	61
4.2. Bölüm II: Çalışma Grubunun 6.ay Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	62
4.2.1. Çalışma Grubunun 6. ay OHI, PI, GI, Diş Taşı İndeksi, DMFT/dft, Tükürük Akış Hızı Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	63
4.2.2. Çalışma Grubunun 6.ay Tükürük Tamponlama Kapasitesi, <i>S. mutans</i> ve Laktobasil Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	65
4.3. Bölüm III: Çalışma Grubundan Elde Edilen Başlangıç ve Altıncı Ay Değerlerinin Karşılaştırılması	66
4.3.1. Çalışma Grubunun Başlangıç ve 6. ay OHI, PI, GI, Diş Taşı İndeksi, DMFT/dft, Tükürük Akış Hızı Değerlerinin Karşılaştırılması	66
4.3.2. Çalışma Grubunun Başlangıç ve 6. ay Tükürük Tamponlama Kapasitesi, <i>S. mutans</i> ve Laktobasil Değerlerinin Karşılaştırılması	68
4.4. Çalışma Grubunda Yer Alan Hastaların Alt Gruplara Ayrılarak İncelenmesi	69
5. TARTIŞMA	70
5.1. Plak, Diş Taşı, Oral Hijyen Durumu ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması	73
5.2. Gingival İndeks ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması	78
5.3. Dmft/dft ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması	81
5.4. Tükürük Akış Hızı, Tamponlama Kapasitesi ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması	86
5.5. <i>S.mutans</i> ve Laktobasil ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması	87
5.6. Hastalık Şiddeti ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	91
KAYNAKLAR	93
EKLER	112
EK-1 Etik Kurul Onay Belgesi	112
ÖZGEÇMİŞ	113

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BU/ml	Bethesda ünitesi/ml
C. albicans	Candida albicans
Ca	Kalsiyum
CJD	Creutzfeldt-Jakob Hastalığı
Cl	Klor
DDAVP	Desmopressin
dk	Dakika
EACA	Epsilon-aminokaproik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EPS	Ekstrasellüler Polisakkarit
F	Flor
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	Fibroblast growth factor
FIX	Faktör IX
FVIII	Faktör VIII
FXI	Faktör XI
g/dk	Gram/dakika
GI	Gingival indeks
H	Hidrojen
HAV	Hepatit A virüsü
HBV	Hepatit B virüsü
HCl	Hidrojen klorür
HCO ₃	Bikarbonat
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus
İKH	İntrakraniyal hemoraji
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
IL-10	İnterlökin 10

K	Potasyum
L	Laktobasil
M	Mol
Mg	Magnezyum
mL	Mililitre
ml/dk	Mililitre/dakika
MÖ	Milattan Önce
MS	Milattan sonra
Na	Sodyum
NaHCO ₃	Sodyum bikarbonat
NGF	Nerve growth factor
OH ⁻	Hidroksit
OHI	Oral hijyen indeksi
Ort.±Ss	Ortalama ± Standart sapma
P	Fosfor
pH	Power of Hydrogen
PI	Plak indeksi
ppm	parts per million
PT	Protrombin zamanı
PO ₄ ⁻³	Fosfat
rF8	Rekombinant faktör-8
rF9	Rekombinant faktör-9
RNA	Ribonükleik asit
SCN	Tiosiyanat
<i>S. mutans</i>	Streptococcus mutans
TDP	Taze Donmuş Plazma
TGF- α/β	Transforming growth factor-alfa/beta
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
vWF	von Willebrand Faktör
WFH	Dünya Hemofili Federasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hemofilide genetik geçiş	5
Şekil 2.2. Hemofili hastasında eklem içi kanama	9
Şekil 2.3. Hemofili hastasında kas içi kanama	10
Şekil 2.4. Hemofili hastasında intrakranial kanama	10
Şekil 2.5. Çürük oluşum modeli	25
Şekil 2.6. Diş çürüğünün başlaması için gerekli faktörlerin şematik gösterilmesi	26
Şekil 3.1. Hastaların muayenelerinin yapılması	49
Şekil 3.2. Test kitleri	51
Şekil 3.3. Tükürük tamponlama çubuklarının renk skalası	52
Şekil 3.4. CRT Bacteria test kiti	52
Şekil 3.5. Toplanan tükürük örneklerinin aplikatör yardımıyla test kitlerine uygulanması	53
Şekil 3.6. Üretici firmanın kullanım talimatı	53
Şekil 3.7. Kitlerin etüvde saklanması	54
Şekil 3.8. <i>S. mutans</i> ve laktobasil değerlendirilmesinin yapıldığı tablo	54
Şekil 3.9. CRT bacteria kitinin <i>S. mutans</i> bakterisi ekilen mavi agar yüzü	55
Şekil 3.10. CRT bacteria kitinin laktobasil bakterisi ekilen şeffaf agar yüzü	55
Şekil 4.1. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının yaşlarının dağılımı	57
Şekil 4.2. Hemofili hastalarının diş fırçalama sıklığı	58
Şekil 4.3. Hemofili hastalarının diş hekimine gitme sıklığı	58
Şekil 4.4. Hastaların hemofili tipine göre dağılımı	59
Şekil 4.5. Hastaların hemofili şiddetine göre dağılımı	59
Şekil 4.6. 6.ay kontrolüne gelen hemofili hastalarının tipine göre dağılımı	63
Şekil 4.7. 6.ay kontrolüne gelen hemofili hastalarının şiddetine göre dağılımı	63

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Hemofili hastalığında klinik sınıflama	7
Tablo 2.2. Hemofilide oluşan kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar	8
Tablo 2.3. Hemofililerin laboratuvar tanısına yönelik basitleştirilmiş basamaklı tanı şeması	13
Tablo 2.4. Farklı kanama bölgeleri için gerekli faktör düzeyleri ve bu düzeylere ulaşmak için gereken FVIII ve FIX konsantrasyonları	16
Tablo 2.5. Silness & Loe PI	29
Tablo 2.6. Quigley & Hein PI	29
Tablo 2.7. Tükürüğün fonksiyonları	33
Tablo 2.8. Uyarılmamış tükürük akış hızı	35
Tablo 2.9. Uyarılmış tükürük akış hızı	36
Tablo 2.10. Oral Streptokoklar ve alt türlerinden bazıları	38
Tablo 2.11. Laktobasil türleri	40
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemofili tipine göre dağılımı	48
Tablo 3.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemofili şiddetine göre dağılımı	48
Tablo 3.3. GI değerleri	50
Tablo 3.4. PI değerleri	50
Tablo 3.5. Diş taşı değerlendirme indeksi	50
Tablo 3.6. OHI değerleri	51
Tablo 3.7. Uyarılmış ve uyarılmamış tükürük akış hızı değerleri (ml/dk)	52
Tablo 4.1. Hemofili A ve B hastalarının şiddetine göre dağılımı	59

Tablo 4.2. Çalışma grubunun başlangıç ve kontrol grubundan elde edilen nicel verilerin karşılaştırılması	61
Tablo 4.3. Çalışma grubunun başlangıç ve kontrol grubundan elde edilen nitel verilerin karşılaştırılması	62
Tablo 4.4. Çalışma grubu 6.ay ve kontrol grubundan elde edilen nicel verilerin karşılaştırılması	64
Tablo 4.5. Çalışma grubu 6.ay ve kontrol grubundan elde edilen nitel verilerin karşılaştırılması	65
Tablo 4.6. Çalışma grubundan elde edilen başlangıç ve 6. ay nicel verilerinin karşılaştırılması	67
Tablo 4.7. Çalışma grubundan elde edilen başlangıç ve 6. ay nitel verilerin karşılaştırılması	67
Tablo 4.8. Çalışma grubunda yer alan hastaların alt gruplara ayrılarak nicel verilerinin incelenmesi	68
Tablo 4.9. Çalışma grubunda yer alan hastaların alt gruplara ayrılarak nitel verilerinin incelenmesi	69

1. GİRİŞ

Hemofili A, pıhtılaşma faktörlerinden faktör VIII (FVIII)'in ve Hemofili B ise faktör IX (FIX)'un doğumsal eksikliği sonucu gelişen kanama bozukluğudur.⁽¹⁾ Dünya genelinde yaklaşık olarak 210.454 hemofili hastası, Türkiye'de ise yaklaşık 6000 hemofili hastası olduğu tahmin edilmektedir.^(2, 3)

Hemofili, X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren bir hastalıktır.⁽⁴⁾ Tarihte bilinen ilk örnekleri milattan sonra (MS) II. yüzyılda Musevi din adamları tarafından bildirilmiştir. Milattan önce (MÖ) 10.000 yıllarından beri nesilden nesile geçerek günümüze kadar ulaşmıştır.^(5, 6)

Hemofili hastalarında tanının konulma yaşı ortalama olarak 9 ile 22 ay arasında değişmektedir. Hastaların kliniğe ilk başvurma nedeni en sık sünnet kanaması, daha sonra ise yenidoğan döneminde meydana gelen kafa içi kanamadır.⁽⁷⁾

Hastalar faktör seviyelerine göre vücudun çeşitli bölgelerinde ve farklı şiddette kanamalarla kliniğe başvurabilirler. En sık olarak hemartroz, kas içi kanamalar, hematüri, mukoz membran kanamaları, santral sinir sistemi kanamaları, retrofarengeal ve retroperitoneal kanamalar izlenir.⁽⁸⁾

Hemofili hastalığı, hayatı tehdit edebilecek kanamalar oluşturabilmesi nedeniyle diş hekimliği açısından özel olarak değerlendirilmelidir. Tüm hemofili hastalarının %14'ünün ve hafif tip hemofili hastalarının %30'unun ilk teşhisleri, ciddi ağız içi kanamaların oluşmasından sonra konulmuştur. Hemofilinin ilk teşhisinde diş hekimleri önemli rol oynamaktadır ve bu yüzden diş hekimleri arasında farkındalığı arttırmak önemlidir.⁽⁹⁾

Hemofili hastalarını etkileyen iki temel dental problem, popülasyonun geri kalanında olduğu gibi, diş çürüğü ve diş eti iltihabı/periodontitistir. Hemofili hastaları kanama ataklarından korkup, günlük koruyucu önlemleri almadıkları için, diş çürüğü, gingivitis, periodontitis ve alveolar kemik kaybı için risk faktörlerine sahiptirler.^(10, 11)

Ağız içerisindeki damarlanmanın deridekinden daha fazla olması ve fizyolojik olarak önemli fibrinolitik aktivite göstermesi nedeniyle, hemofili hastalarında ağız içinde daha fazla kanama riski ortaya çıkmaktadır.⁽¹²⁾ Ağız içindeki kanamalarda

lokalizasyon bölgeleri; %60 oranında labial frenilum, %23 oranında dil, %17 oranında bukkal mukoza, %0,5 oranında dişeti ve sert damakta görülmektedir. Kanamaların sıklığı en fazla ağır hemofililerde, en az ise hafif hemofililerde görülmektedir.^(9, 13)

Diş fırçalama, gıda sıkışması veya periodontal hastalık sırasında dişetin daha ince bölgelerinde genişlemiş kılcal damar sayısı nedeniyle, spontan kanama atakları oluşabilir.⁽¹¹⁾ Ağız içerisinde kanama oluşturma korkusu nedeniyle bazı hemofili hastaları ağız hijyeni bakımını ihmal etmektedirler. Bunun sonucunda dişetlerindeki spontan kanamalar artmakta ve bu durum kısır bir döngü haline gelmektedir.⁽¹³⁾

Hemofili ve benzeri kanama bozukluğu bulunan bireylerde, ağız ve diş sağlığı sorunlarının değerlendirilmesi ve tedavilerinde, belirli prosedürlerin izlenmesi gerekmektedir. Erişilebilir kaynaklardan yapılan literatür taramaları sonucunda hemofili hastalarında ağız-diş sağlığı üzerine yeterli sayıda çalışma olmadığı, elde edilen sonuçların birbiriyle tutarlı olmadığı görülmektedir. Ülkemizde ise bu konudaki çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Hemofilinin ağız ve diş sağlığı sorunlarını, ağız ve diş sağlığı sorunlarının ise hemofilinin komplikasyonlarını tetiklediği göz önünde bulundurulursa, bu kısır döngünün kırılarak hastalığın kontrole alınması ve toplumsal fayda sağlanması amacıyla kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Çalışmamızın amacı; hemofilili çocuk ve adölesan hastaların, diş çürüğü, oral hijyen durumları, tükürük tamponlama kapasitesi, tükürük akış hızı, *S. mutans* ve laktobasil seviyelerini değerlendirmek, yaş ve cinsiyet ile uyumlu sağlıklı hastalarla sonuçları karşılaştırmaktır. Aynı zamanda hastalara oral hijyen eğitimi ve motivasyonu verilip, oral hijyen durumlarını iyileştirmeye yönelik stratejiler oluşturulmasına katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemofili

Hemofili, bir veya daha fazla pıhtılaşma faktör eksikliği nedeniyle ortaya çıkan, pıhtılaşma süresinin uzaması ve aşırı kanama eğilimiyle sonuçlanan bir bozukluktur.⁽¹⁴⁾ Hemofili A, B ve C sırasıyla, pıhtılaşma faktörü VIII, IX ve XI eksiklikleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır.⁽¹⁵⁾

2.1.1. Tarihçe

Hemofili hakkında en eski bilgiye, MS 2. yüzyılda Yahudiler tarafından yazılmış şeriat kitaplarından ulaşılmıştır. Bu kitaplarda, oğulları sünnet kanamasından ölmüş olan üç kız kardeşten birisinin, diğer oğullarına sünnet yapılmayacağı hükmü bulunmaktadır. Benzer şekilde, aynı kaynaklarda, iki erkek kardeşi sünnet kanamasından ölmüş olan erkek çocuklarına da sünnet yapılmayacağı hükmü yer almaktadır. MS 10. yüzyılda Endülüs'lü Arap hekim Ebul Kasım El Zehravi (Albucasis) tarafından yazılmış olan tıp ansiklopedisinde bir ailenin erkek çocuklarında ufak yaralanmalardan sonra ortaya çıkan şiddetli kanamalar hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Yine Endülüs'lü Yahudi filozof, hekim ve astronom olan Maimonides'in (İbn Meymun), iki oğlu sünnet kanamasından ölen bir kadının, başka kocadan olan yeni erkek bebeklerine de sünnet yapılmamasına karar vermesi, hastalığın anneden geçtiğinin farkına varıldığı bir göstergesidir. Daha sonra, 18. ve 19. yüzyıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ve Almanya'da, ailenin birkaç neslinde sadece erkeklerde görülen kanama hastalığının, kanaması olmayan normal görünümü kadınlardan geçtiğini gösteren tıbbi makaleler yayınlanmıştır. Bu hastalığa Zürih Üniversitesinde okuyan bir tıp öğrencisinin önerisi üzerine, 1828'de eski Yunanca kökenli Hemofili (kan akışına eğilim) ismi verilmiştir.

Hemofilinin kraliyet hastalığı olarak tanınmasının nedeni ise; kendisi hemofili taşıyıcısı, oğlu hemofili hastası olan 19. yüzyılın meşhur İngiltere kraliçesi Victoria'nın, hemofili taşıyıcısı olan iki kızının yaptığı evliliklerle hastalığı İspanya, Almanya ve Rusya hanedanlarına taşımış olmasıdır. Bunların içinde en trajik öykünün kahramanı, Victoria'nın torunu olan Alman prensesi Alexandra ile son Rus Çarı II. Nikola'nın tek erkek evladı ve tahtın tek varisi küçük prens Alexis'tir.

ABD'deki Harvard Üniversitesinde çalışan iki doktor, 1937 yılında hemofili hastalığının sebebinin, kanın pıhtılaşmasında görev alan bir proteinin eksikliğinden kaynaklandığını bulmuşlardır. İkinci Dünya Savaşı sırasında ABD ve Avrupa'da kan bankacılığı hızla gelişmiştir. Önce kanın plazma olarak bilinen proteinden zengin sıvı kısmının ayrılması çalışmalarına, 1950'lerden sonra da hemofili hastalarının plazma ile tedavi edilmesine başlanmıştır. Hemofili B, 1952 yılında ayrı bir hastalık olarak tarif edilmiş olup, daha sonraki 10 yıl içerisinde, diğer pıhtılaşma faktörleri keşfedilmiştir. Altmışlı yılların sonlarında, FVIII plazmadan ayrıştırılıp dondurma-kurutma (liyofilizasyon) yöntemi ile toz faktör konsantresi haline getirilmiştir. Sulandırıldığında 10-20 ml gibi küçük hacimlerde 250-500-1000 ünite faktör içeren bu liyofilize faktörlerin kullanılmaya başlaması ile hem kanamaları tedavi etmek hem de profilaktik amaçlı koruyucu faktör uygulamak kolaylaşmıştır.

ABD ve Batı Avrupa Ülkelerinde faktör konsantresinin kullanımının yaygınlaşması, 1970'li yıllarda hepatit virüslerinin, 1980'li yıllarda ise HIV (Human Immunodeficiency Virus) virüsü ile AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) hastalığının hemofili hastalarına bulaşmasına neden olmuştur. Bu durum bilim insanlarının kısa sürede hemofili geninin yapısını çözmesine ve gen teknolojisini geliştirerek rekombinant faktör-8 (rF8) ve rekombinant faktör-9 (rF9) üretiminin başlamasını sağlamıştır. Günümüzde erken teşhis edilip düzenli olarak koruyucu faktör tedavisi alan hemofili hastaları, eklemleri normal veya çok az hasarlı olup, sağlıklı bireylere benzer şekilde normal yaşam biçimine ve süresine sahip olmaktadır.⁽⁶⁾

2.1.2. Epidemiyoloji

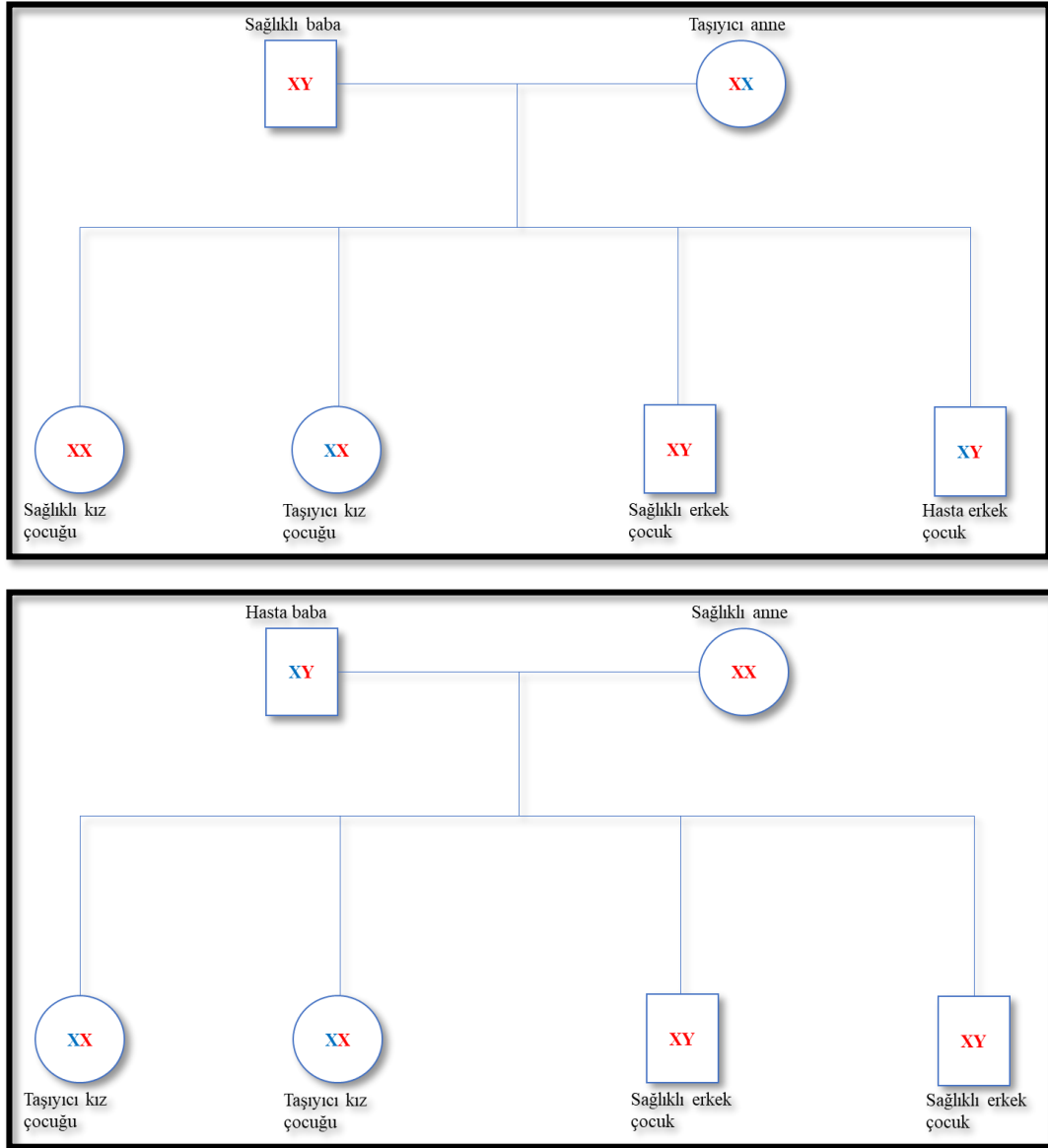
Hemofili A'nın görülme sıklığı yaklaşık 5000 canlı erkek doğumda birdir ve hemofili olgularının yaklaşık %80-85'ini kapsar. Hemofili B ise daha nadir olarak görülür ve 30.000 canlı erkek doğumda bir izlenir.⁽¹⁶⁾ Hemofili A'nın görülme sıklığı, Hemofili B'ye göre 5-6 kat daha fazladır. Hemofili C'nin ise genel popülasyonda görülme sıklığı 100.000 doğumda birdir ve cinsiyetle ilişkili değildir.⁽¹⁷⁾

Ağır hastalık tablosuna sahip olma oranı; hemofili A hastalarında yaklaşık %70 iken, Hemofili B'de yaklaşık %50'dir.^(8, 18) Türkiye'de yaklaşık 4500 Hemofili A ve 1500 Hemofili B hastasına ait resmi kayıtlar bulunduğu bildirilmiştir.⁽²⁾ WFH (World

Federation of Hemophilia-Dünya Hemofili Federasyonu) 2018 verilerine göre dünya genelinde yaklaşık olarak 210.454 hemofili hastası olduğu tahmin edilmektedir.⁽³⁾

2.1.3. Genetik

Hemofili, X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren doğumsal bir kanama bozukluğudur. Hemofili hastası olan babaların bütün erkek çocukları normal, kız çocukları ise taşıyıcıdır. Hemofili taşıyıcısı olan annelerin erkek çocuklarının hasta olma olasılığı %50, kız çocuklarının ise taşıyıcı olma olasılığı %50'dir (Şekil 2.1).⁽¹⁹⁾



Şekil 2.1. Hemofilide genetik geçiş⁽¹⁹⁾

Hastalığın kız çocuklarında görülmesi çok nadirdir, hasta bir erkekle taşıyıcı bir kadının birlikteliğinde veya Turner Sendromu gibi tek X kromozomu varlığında ortaya

çıkılmaktadır.^(2, 20) Yaklaşık 1/3 kadar olguda, hastalık aile öyküsü göstermeksizin spontan de-novo mutasyonlar ile ortaya çıkabilir.⁽²⁾

FVIII ve FIX geni, X kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir (Xq28, Xq27).⁽²¹⁾ FVIII geni; 26 değişik ekzondan oluşur ve 186 kb büyüklüğünde olup toplam 2332 amino asit kodlamaktadır.⁽²²⁾ Hastaların %40'ında intron 22 içerisindeki inversiyon, %30-35'inde nükleotid değişimlerinden oluşan noktasal mutasyonlar gözlenmektedir. Hastaların %5-10'unda küçük delesyonlar ve insersiyonlar, %5'inde ise büyük delesyonlar izlenmektedir.^(23, 24)

FIX geni; yaklaşık 34 kb büyüklüğünde ve 8 ekzonik bölgeden oluşmakta olup 2803 baz uzunluğundadır.⁽²⁵⁾ Günümüze kadar Hemofili B hastalarında saptanan mutasyonlar geniş moleküler heterojenite göstermektedir.⁽²⁶⁾ En sık görülen gen defekti nokta mutasyonlardır ve hastaların yaklaşık %90'ında izlenir. En sık görülen ikinci gen defekti ise delesyonlardır ve hastaların yaklaşık %5-10'unda izlenmektedir. İnsersiyonlar ve yeniden düzenlemeler Hemofili B hastalarında oldukça nadir görülmektedir.^(26, 27)

Hemofili C, Rosenthal hastalığı veya faktör XI (FXI) eksikliği, Hemofili A ve B'den farklı olarak otozomal resesif geçiş gösterir ve 4. kromozomun uzun kolu (4q35) üzerinde yer alır.^(28, 29) Proteini kodlayan gen 23 kb uzunluğunda olup, 15 ekzon ve 14 introndan oluşmaktadır.⁽³⁰⁾ FXI geninin ilk üç mutasyonu (tip I-III), 1989 yılında tanımlanmış olup, 1991 yılında ise tip IV mutasyon bildirilmiştir. Yaygın olarak tip II (Glu117Stop) ve tip III (Phe283Leu) mutasyonları izlenmekle birlikte, görülme sıklıkları benzerdir. Tip I (intron N üzerinde donör birleşme yerinde G- A değişimi) ve tip IV (ekson 14 / intron N birleşme yerinde 14 bp delesyonu) mutasyonları ise daha nadir görülmektedir.⁽¹⁶⁾

2.1.4. Klinik Tanı

Erken çocukluk döneminde kolay morarmalar, hastanın tanımlayamadığı küçük travma nedeniyle meydana gelen kanamalar, özellikle eklemler, kaslar ve yumuşak dokularda meydana gelen spontan kanamalar, travma veya ameliyat sonrası aşırı kanamalarda hemofiliden şüphelenilmelidir.⁽¹⁾ Ailede hemofili öyküsü olduğunda, Hemofili A veya B'nin tanısı kolaylaşır. Hemofililerin yaklaşık %30'unda ailede

hemofili öyküsü bulunmadan; hastalık spontan mutasyonlar sonucu meydana gelebilmektedir.⁽¹⁶⁾

Hastalığın en belirgin özelliği, kas içi ve eklem boşluğunda meydana gelen kanamalardır. Orta veya ağır hemofilili çocuklarda emekleme ve yürümeye başladıktan sonra, eklem kanamaları, hematomlar, travmatik ağız içi kanamalar ortaya çıkmaktadır.⁽²⁾ Hemofilinin teşhis edilme yaşı ortalama olarak, ağır tip için 9 ay, orta tip için 22 aydır.⁽³¹⁾ Hastaların ilk başvuru nedeni %30 olguda sünnet kanaması, %1-2 olguda ise yenidoğan döneminde kafa içi kanamadır.⁽³²⁾

2.1.5. Klinik Bulgular

FVIII ve FIX pıhtılaşma yolunun aynı bölümünü etkilediğinden dolayı, Hemofili A ve B klinik olarak aynı özellikleri taşır. Plazma faktör düzeyine bağlı olarak kanamaların sıklığı ve şiddeti değişkenlik gösterebilmektedir.⁽³²⁾

Hemofili hastaları plazma faktör düzeyine göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.1).⁽¹⁾ Plazma faktör düzeyi, sağlıklı kişilerde %50-150 ünite arasında değişkenlik göstermektedir.⁽³³⁾

Ağır hemofili hastalarında faktör seviyesi %1'in altındadır ve hastaların yaklaşık %70'lik kısmını oluşturur. Bu hasta grubunda travma olmaksızın ciddi eklem ve kas içi kanamalar gelişebilir. Bu nedenle sıklıkla eklem sakatlıkları ve tehlikesi ile yaşamaktadırlar. Orta düzeydeki hemofili hastalarında faktör seviyesi %1-5 arasındadır, kanama genellikle travma sonrası gelişmektedir. Hastaların yaklaşık %15'lik kısmını oluşturur. Hafif hemofilide ise faktör düzeyi %5'in üzerindedir, erken çocukluk döneminde kanama bulgusu oldukça nadirdir. Sünnet sonrası veya diş çekimi gibi operasyonlar sonrası beklenmedik kanamalar bu grup için çok tipiktir.^(8, 33, 34)

Tablo 2.1. Hemofili hastalığında klinik sınıflama⁽¹⁾

Hastalığın Şiddeti	Faktör Seviyesi	Kanamamanın tipi	Kanamamanın sıklığı
Ağır	<%1	Spontan kanamalar	Haftada 1-2 kez
Orta	%1-5	Travmayla meydana gelen kanamalar	Ayda 1-2 kez
Hafif	>%5	Ciddi travma veya operasyon sonrası kanama	Kanamalar nadir

Kanamaya Yerlerine Göre Klinik Özellikler

Hemofili hastalarında çeşitli bölgelerde ve sıklıklarda kanamalar izlenir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Hemofilide oluşan kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar⁽²⁾

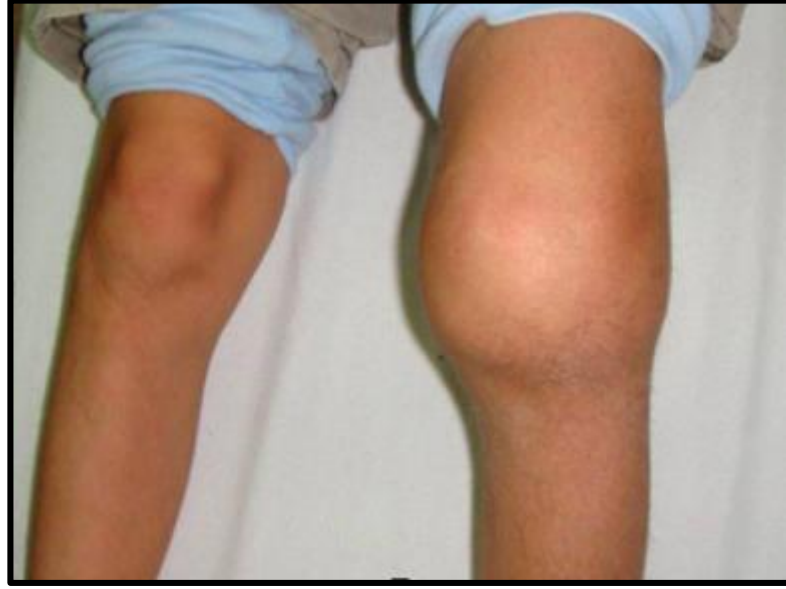
KANAMA BULGULARI		
Ciddi kanamalar ve sıklığı	Yaşamı tehdit eden kanamalar ve sıklığı	
Hemartroz %70-80	Merkezi sinir sistemi <%5	
Eklemlerdeki kanama sıklığı	Sindirim sistemi	
• Diz %45	Boyun/boğaz	
• Dirsek %30	Ciddi travma	
• Ayak bileği %15		
• Omuz %3		
• El bileği %3		
• Kalça %2		
• Diğer %2		
Kas/yumuşak doku %10-20		
Ağız/dişeti/burun		
Hematüri		
Diğer kanamalar %5-10		
KRONİK KOMPLİKASYONLAR		
Kas-iskelet	İnhibitör gelişimi	Transfüzyona bağlı gelişen enfeksiyöz hastalıklar
Kronik hemofilik artropati	Alloantikör özelliğine sahip	HIV
Kronik sinovit	Zamana ve sıcaklığa duyarlı	Hepatit B virüsü (HBV)
Kalıcı sakatlıklar	Tip 1 inhibisyon kinetiği	Hepatit C virüsü (HCV)
Kontraktür	izlenir.	Hepatit A virüsü (HAV)
Psödötümör		Parvovirüs B19
Kırıklar		Diğerleri

Eklemler Kanamaları

Ağır hemofili hastalarında en sık eklem ve kaslarda spontan kanamalar izlenmektedir. Daha çok yük taşıyan eklemlerde kanamalar görülmektedir. Kanamanın en sık görüldüğü eklemler sırası ile diz, dirsek ve ayak bileğidir. Kanamadan etkilenen eklemlerde hareketlerde kısıtlanma, ısı artışı, ağrı, kızarıklık ve şişlik izlenir (Şekil 2.2).^(2, 35)

Kronik hemofilik artropati, hemofili hastalarında en sık görülen komplikasyondur. Tekrarlayan sinovitler, kırıldak kaybı, subkondral kistler, eklem dokusuna demirin

çökmesi ve kemik kistleri gibi etkenler sebebiyle oluşmaktadır. Gerekli ve yeterli önlemler alınmaz ise ankiloza kadar ilerleyebilir.^(36, 37)



Şekil 2.2. Hemofili hastasında eklem içi kanama⁽³⁸⁾

Kas İçi Kanamalar

Hemofili hastalarında ikinci olarak en sık görülen kanama kas içi kanamalardır.⁽¹⁶⁾ Çoğunlukla çarpma, düşme sonucunda büyük kas gruplarında görülür. Şişlik, ağrı, ısı artışı ve morarma izlenir. Kasın bulunduğu eklem hareketleri sınırlanmış ve ağrılıdır.^(39, 40) Meydana gelme sıklığı yaklaşık %10-20 civarındadır.⁽²⁾ Damar ve sinirlerle ilişkili olmayan hafif kas içi kanamalar kendiliğinden düzelebilir (Şekil 2.3).⁽³⁹⁾

Önkol kasları ve iliopsoas kası (kalça bölgesinde bulunan iki ayrı kastan oluşan eklem kaslarından birisi) gibi belirli kas gruplarında oluşan kanamalar, damar ve sinirlere baskı yaparak eklem hareketlerini kısıtlar. Erken dönemde tedavi edilmezlerse kaslarda fibrozis, kontraktür, kompartman sendromu ve psödötümör oluşumuna neden olabilir.⁽³⁹⁾

İliopsoas kaslarında meydana gelen kanamalar, kanama miktarının fazla olabilmesi ve gözden kaçma olasılığı bakımından hemofilideki ciddi kanamalardan birisidir ve şiddetli ağrı vardır. Hastada karın ağrısı, dik yürüyememe ve kalçada fleksiyon varlığı mevcuttur. Kalça ve/veya dizin pasif ekstansiyonu son derece ağrılı olup kısıtlanmıştır. Femoral sinire olan bası nedeniyle bacakta uyuşma, karıncalanma ve his kaybı olabilir.^(2, 40, 41)



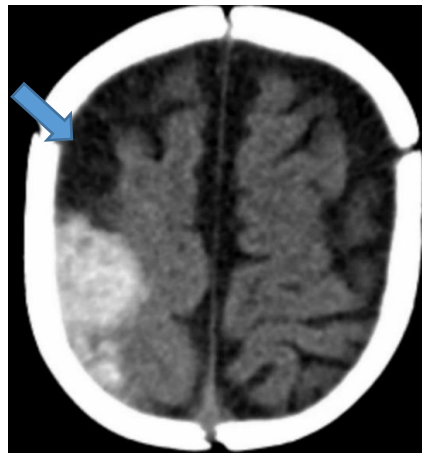
Şekil 2.3. Hemofili hastasında kas içi kanama⁽⁴²⁾

Hematüri

Hemofililerde spontan oluşan ve tedavisi zor bir kanama odağıdır. Kanamanın yerini bulmak zordur.⁽⁴³⁾ İdrarda hematüriye neden olabilecek enfeksiyon, taş, polip ve tümör gibi etkenler ileri tetkiklerle araştırılmalıdır.⁽³⁹⁾ Ağır hemofili hastalarında makroskopik (gross) hematüri görülme sıklığı fazladır. Bu kanamalar, iyi huyludur ve böbrek fonksiyonlarında bir bozukluğa neden olmamaktadır.^(44, 45)

İntrakraniyal Kanama

İntrakraniyal hemoraji (İKH), diğer bölgelerde görülen kanamalara göre daha nadir görülmektedir, fakat riski en yüksek olan kanamadır.⁽⁴⁶⁾ İKH; spontan veya travma sonrası oluşabilir, inhibitör varlığı, travma, faktör düzeyinin $<0\%$ olması, yaşın > 50 olması, HIV ile enfekte olunması gibi risk faktörlerine sahiptir ve her yaşta görülebilir.^(47, 48) İnsidansı $\%2-13$ arasında değişir.⁽⁷⁾ Hemofilide en sık ölüm nedeni intrakraniyal kanamalardır (Şekil 2.4).^(2, 16)



Şekil 2.4. Hemofili hastasında intrakraniyal kanama⁽⁴⁹⁾

Gastrointestinal ve Orofaringeal Kanama

Hemofili hastalarında gastrointestinal kanama insidansı %10-15 arasında değişir. Bu hastalarda peptik ülser kanaması, gastrit ve varislerden kaynaklanan kanama odakları araştırılmalıdır. Kronik hepatit C ve sirozlu bireylerde görülen portal hipertansiyona bağlı varis kanaması akut kanamaların en sık nedenidir.⁽¹⁶⁾

Orofarenks bölgesi, vasküler bir alan olduğu için büyük kanamaların görülme ihtimali mevcuttur, özellikle öksürük ve kusma kanamaları başlatıp, üst hava yolu tıkanıklığına yol açabilecek retrofaringeal kanamalara neden olabilir.^(16, 50)

Psödötümör Oluşumu

Ağır hemofili hastalarının %1 ila %2'sinde izlenmektedir. Psödötümörler; eski pıhtı, nekrotik dokular ve kapsülden oluşur. Röntgende genişleyen kitle görünümündedir ve kemik, kas veya yumuşak doku organlarıyla birlikte komşu yapılara invazyon gösterebilirler.^(16, 51) Psödötümör oluşumu; hematoma'nın büyük olması, tekrarlama ve yetersiz tedavi sonucu gelişir.^(39, 51) Psödötümörlerin yumuşak dokuyu ve bitişik kemiği aşındırma potansiyeli olduğundan patolojik kırıklara yol açabilir.⁽⁵²⁾

Periferik Sinir Kanamaları

En sık femoral ve ulnar sinirlerde görülmektedir. Dıştan belirti ve şişlik olmamasına rağmen, sinir hattı boyunca şiddetli ağrı ve his kaybı görülebilir. Kas, eklem ve perinöral yumuşak dokularda meydana gelen kanamalar periferik sinir hasarına neden olurken, intranöral kanamalar ise nadiren sinir felçleri oluşturabilmektedir.⁽⁵³⁾

2.1.6. Hemofilide Laboratuvar Bulguları

Kanama problemi ile gelen bir hastadan laboratuvar testleri istenmeden önce, iyi bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte hastaya bir ön tanı konulmalıdır. Bu ön tanıya uygun olarak laboratuvar testleri istenerek kesin tanıya varılabilir.

İlk aşamada tüm hastalarda yapılması gereken "İlk Basamak Testleri"; tam kan sayımı, periferik yayma, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombin zamanı ve fibrinojen düzeyidir. Birinci basamak testlerinin sonucunda elde edilen değerlere göre ileri testler yapılır.^(19, 54)

Hemofili A ve B hastalığı, kolay morarma, anormal kanama gösteren ve aPTT'si uzun olan erkek hastalarda düşünülmelidir. aPTT hemofilide tarama testi olarak

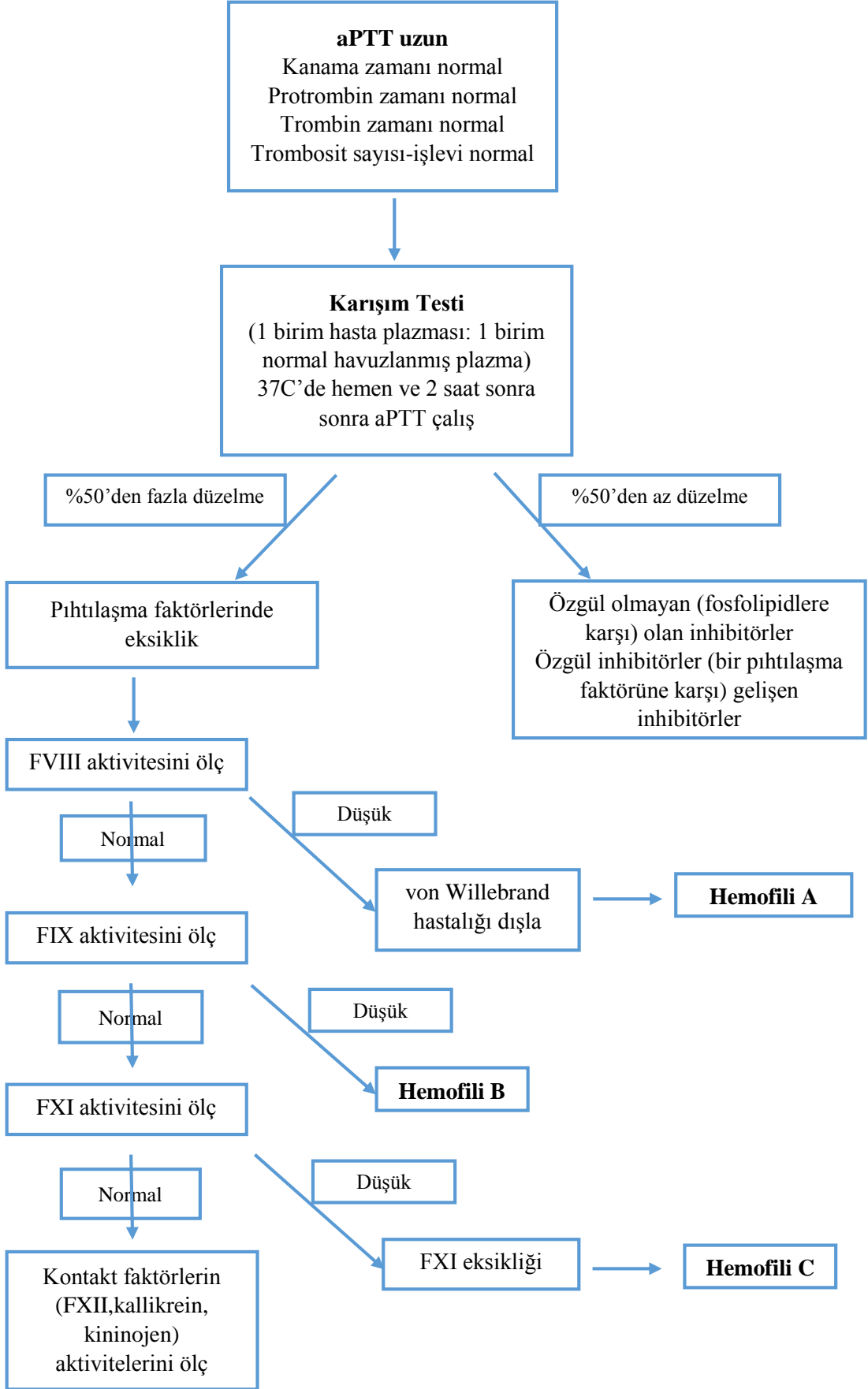
kullanılmaktadır ve plazma faktör düzeyi %30-40'ın altına inmedikçe uzamaz. Yapılan testlerde kanama zamanı, PT ve trombosit sayımı normaldir. Tanıda en kesin ve güvenilir yöntem faktör düzeylerinin ölçümüdür.^(2, 19, 55)

FVIII ve FIX' a karşı kazanılmış inhibitörler, FXII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliğinde de aPTT uzayabilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda;

- von Willebrand hastalığı,
- FVIII veya FIX' a karşı inhibitör varlığı,
- herediter faktör XI ve faktör XII eksikliği,
- antifosfolipid antikör (lupus antikoagülan) varlığı,
- heparin karışmış kan numunesi,
- temas sonucu aktiflenebilen ağır molekülle kininojenlerin ve prekallikreinin herediter eksikliği düşünülmelidir.⁽⁵⁶⁾

aPTT uzun olduğunda, 1:1 oranında hasta plazması ile normal olduğu bilinen plazma karıştırılıp 37°C'de inkübe edilmesiyle yapılan karışım testinde aPTT tekrarlanmalıdır. Karışım testinde 0 ve 120 dakikalık inkübasyonlarda aPTT'nin düzelmesi, temel olarak belirli bir pıhtılaşma faktörüne karşı oluşan bir özgül inhibitörünün varlığını ve fosfolipidlere karşı oluşan özgül olmayan lupus benzeri bir antikoagülan varlığını dışlamaktadır. Pıhtılaşma faktör düzeyi %50 ve üzerinde olursa, faktör eksikliği tanısı koyulur. Bundan sonraki aşama, kesin tanıya yönelik FVIII, FIX veya FXI aktivitesi bakılmasıdır. FVIII düzeyi düşük olan hastalarda ise von Willebrand hastalığı dışlanmalıdır.^(2, 19) Hemofili hastalarının laboratuvar tanısına yönelik tanı şeması Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Hemofililerin laboratuvar tanısına yönelik basitleştirilmiş basamaklı tanı şeması⁽²⁾



2.1.7. Hemofilide Tedavi Seçenekleri

Hemofili, yaşamı tehdit eden, fakat ölümcül olmayan bir hastalıktır. Tedavisi mümkündür ve bu alanda çok ciddi çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Kanamaların önlenmesi ve tedavisinde, uygun doz ve sürede faktör kullanımı sayesinde, hemofili hastaları da sağlıklı yaşlıları gibi normal bir hayat sürebilirler.⁽⁵³⁾

Hemofili hastalarının yaklaşık %10'unun, 1800'lü yılların sonlarında ve 1900'lü yılların başlarında 20 yaşına kadar yaşayabildiği, 1900'lü yılların ortalarında ise yaşam sürelerinin yaklaşık olarak 15 yıl olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı kişiler ile hemofili hastaları arasındaki yaşam süreleri farkının 1960 yılına gelindiğinde ise, 11-12 yıla kadar indiği görülmektedir. Bu durum, 1960'lı yıllarda kriyopresipitatın, 1970'lerde orta saflıkta preparatların, 1980'lerde ise yüksek saflık içeren preparatların kullanıma girmesi ile sağlanmıştır. Böylelikle yaşamı tehdit eden ciddi kanamalar engellenmiş, yaşam süreleri ve kaliteleri artmıştır.⁽⁵⁷⁾

Hemofili hastalarında tedavi planlaması yapılırken, kanama odaklarının sıklığı ve özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. En sık görülen kanama odakları, eklemler ve ardından kas/yumuşak dokulardır. Kanama sıklığı eklemlere göre değişmektedir. Eklem kanamaları öncelikli kanama odakları olup, tanıda en göze çarpan bulgu ve semptomları vermektedir. Diğer sistemlerle ilişkili olan kanamalar morbidite ve mortaliteyi arttırabilmektedir. Hemofili hastalarının tedavi planlamasından önce, takip ve tedavisinin multidisipliner bir yaklaşımla yapılması gerektiği dikkate alınmalıdır. Ortopedi, Fizik Tedavi, Diş Hekimliği, Hepatoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Nükleer Tıp, Genetik ve İmmunoloji gibi bilim dalları birlikte çalışmalıdır.⁽²⁾

Hemofili hastalarında plazma faktör düzeyine bağlı olarak kanamanın sıklığı ve şiddeti değişmektedir. Faktör düzeyi düşük olduğunda hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Hemofililerde meydana gelen kanama sağlıklı bireylere göre daha uzun sürmektedir.⁽⁵⁸⁾ Kanamaların tedavisinde mümkün olan en kısa sürede, özellikle ilk iki saat içerisinde, eksik faktörün yerine konulması gerekmektedir. Tedavinin amacı kısa sürede ve daha az ürün kullanarak kanamayı durdurup, en az maliyetle iyileşmeyi sağlamak; böylece deformite ve sekel gelişimine engel olmaktır.^(1, 2)

Kanamada sırasında ilk aşama genel önlemlerin alınmasıdır. En sık oluşan kanama türü olan eklem içi kanamalarda ilk olarak yapılması gerekenler, eklemi hareketsiz tutmak ve soğuk uygulamak, dışarı kanama durumlarında ise lokal bası uygulamaktır.

Hematüri dışında aktif mukoza kanamalarında, sistemik olarak antifibrinolitik ajanların (Traneksamik asit), cilt ve mukoza kanamalarında ise, lokal olarak antifibrinolitik ajanların (Fibrin glue) uygulanması yararlı olacaktır. Trombosit fonksiyon bozukluğu yaratacak non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı sakıncalıdır. İntramüsküler veya intravenöz enjeksiyon yapıldıktan sonra uygulama yerine en az 3-5 dakika bası yapılması ve soğuk uygulaması tavsiye edilmektedir. Hastadan kan alınacak veya intravenöz tedavi uygulanacaksa mümkünse derin venler yerine, yüzeysel venler tercih edilmelidir. Hastanın yaşamını engellemeyecek şekilde, mümkün olduğunca travmadan uzak kalması sağlanmalıdır.⁽⁵⁹⁾

Hemofili hastalarında tedavi seçenekleri;

- Pıhtılaşma faktör konsantreleri ile yerine koyma tedavisi
- Diğer plazma ürünleri ile tedavi (Taze Donmuş Plazma (TDP), Kriyopresipitat)
- Diğer farmakolojik tedavi seçenekleri (Desmopressin (DDAVP), Fibrin yapıştırıcılar, Traneksamik asit, Epsilon aminokaproik asit (EACA)) şeklindedir.

Tedavi Seçeneklerinin Tarihsel Gelişimi

Araştırmacı Dr. Judith Graham Pool, 1965 yılında yaptığı çalışmada, kriyopresipitatın küçük bir hacminde önemli miktarda faktör bulunduğundan, ciddi kanamayı kontrol etmek için infüze edilebilir olduğunu söylemiştir.⁽⁶⁰⁾

FVIII ve FIX içeren dondurularak kurutulmuş toz konsantreleri, 1970'lerde kullanıma girmiştir. Faktör konsantreleri, evde saklanabildiği için hastaların hastaneye gitme ihtiyacını azaltıp, kendilerine infüzyon yapmalarına olanak sağlanmıştır.⁽⁶⁰⁾

Hemofili tedavisinde kullanılan kan ve kan ürünleri nedeniyle, HIV/AIDS'in hastalara bulaşabileceği, 1980'lerin ortasına gelindiğinde doğrulanmıştır. ABD'de yaşayan hemofili hastalarının yaklaşık yarısı, kontamine kan ürünleri aracılığıyla HIV ile enfekte olmuş; binlerce kişi ölmüştür. HCV enfeksiyonu, donörlerin kanından toplanan kontamine faktör ürünleri aracılığıyla bulaşmıştır.⁽⁶⁰⁾

Hemofili ve diğer kanama bozuklukları için tedavi, 1990'lı yıllarda geliştirilmiştir. Daha ileri tarama ve viral inaktivasyon yöntemleri uygulandığı için faktör ürünleri daha güvenilir hale gelmiştir. Ayrıca, sentetik faktör ürünleri, rekombinant teknolojiler kullanılarak üretilmiştir.⁽⁶⁰⁾

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (“Food and Drug Administration”-FDA) tarafından ilk rF8 ürünü 1992’de, ilk rF9 ürünü ise 1997’de onaylanmıştır. Hafif-orta hemofili A ve von Willebrand hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere desmopressin gibi ek sentetik ilaçlar da üretilmiştir. ⁽⁶⁰⁾

Hemofilili çocuklarda profilaksi rejimi 1995 yılında daha yaygın hale gelmiştir. Bu sayede, kronik kanama ile ilişkili eklem hasarı daha aza indirilmiştir. Bununla birlikte, bazı çocuklar infüze faktör ürününe karşı inhibitörler veya antikolar geliştirmiştir. ⁽⁶⁰⁾

Alerjik reaksiyon olasılığını azaltan yeni rekombinant ilaçlar 21.yüzyılın ilk yıllarında geliştirilmiştir. Üç ayrı gen terapisi denemesi ise 2013 yılında başlatılmıştır. ⁽⁶⁰⁾

Faktör Konsantreleriyle Yerine Koyma Tedavisi

Hemofili hastalarında ana tedaviyi faktör konsantreleriyle yerine koyma tedavisi oluşturur. Kanama başladıktan sonra en kısa sürede yerine koyma tedavisinin yapılması çok önemlidir. Ayrıca bu tedavi, cerrahi girişim öncesinde intraoperatif kanama komplikasyonlarını azaltmak ve hemofilik artropatiyi önlemek için kullanılmalıdır. ⁽⁶¹⁾ Hedeflenen faktör düzeyi kanama bölgesine göre değişkenlik gösterebilir (Tablo 2.4). ⁽¹⁸⁾

Tablo 2.4. Farklı kanama bölgeleri için gerekli faktör düzeyleri ve bu düzeylere ulaşmak için gereken FVIII ve FIX konsantrasyonları ⁽¹⁸⁾

Kanama Bölgesi	İstenen faktör düzeyi (%)	Hemofili A (FVIII) (U/kg)	Hemofili B (FIX) (U/kg)
Oral mukoza	>30	20	40
Epistaksis	>30	20	40
Eklem/kas	>50	30	50
Gastrointestinal	>50	30	50
Hematüri	>50	30	50
İntrakranial kanama	>100	75	125
Travma veya cerrahi	>100	75	125

Faktör konsantreleri, plazma kökenli ve rekombinant olmak üzere iki gruba ayrılır. Faktör konsantrelerinin kullanımıyla, hemofili hastalarının tedavisinde ve sosyal hayatlarında pek çok olumlu değişiklik yaşanmıştır; ancak hastalara bu yolla viral enfeksiyon bulaşma sorunu ortaya çıkmıştır. ⁽⁶²⁾

Plazma kökenli faktör konsantrelerinin 1970'li yıllarda kullanıma girmesiyle, güvenilirliklerini arttırmaya yönelik olarak çeşitli viral inaktivasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Ayrıca bu ürünlerden kaynaklanan viral bulaşı azaltmak için, plazma donörlerine kapsamlı serolojik testler yapılmaktadır. Ancak Creutzfeldt Jakob (CJD) hastalığı, parvovirüs b19 veya henüz tanımlanmamış diğer virüsler nedeniyle ortaya çıkabilecek hastalıklardan dolayı, plazma kökenli ürünlerin kullanımı ile ilgili tedirginlikler devam etmektedir.^(1, 62)

Rekombinant faktör ürünleri 1990'lı yıllarda geliştirilmeye başlanmıştır. Plazma kökenli faktörlerle rekombinant faktörler arasında etkinlik yönünden belirgin farklılık yoktur. Rekombinant faktörlerin en önemli avantajları; virüs bulaşının olmaması, istenilen miktarda ürün elde edilmesi ve saf olmasıdır.^(1, 63) Rekombinant faktörler, plazma kökenlilere göre pahalıdır. Gelişmiş ülkelerin tedavi kılavuzlarında ilk seçenek olarak rekombinant faktörler önerilse de, gelişmekte olan ülkelerde ekonomik güçlükler ve üretim zorlukları nedenleriyle, plazma kökenli faktör konsantreleri kullanılmaktadır.^(62, 64, 65)

Hemofili A için FVIII konsantreleri tercih edilmektedir. Faktör konsantre şişelerinin her birinde yaklaşık 250–3000 birim arasında değişen dozajlar bulunur. İnhibitör yokluğunda, intravenöz olarak kilogram başına uygulanan 1 birim FVIII (1IU/kg), plazma FVIII düzeyin yaklaşık olarak %2 artırır. Yarılanma ömrü yaklaşık 8–12 saattir. Hesaplanan dozu kontrol etmek için infüzyondan 15 dakika sonra hastanın faktör seviyesi ölçülmelidir.

<p>Verilecek FVIII miktarı = [Hedeflenen faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x 0.5 formülü ile hesaplanır.^(1, 2)</p>
--

Hemofili B için FIX konsantreleri tercih edilmektedir. Faktör konsantre şişelerinin her birinde yaklaşık 250–2000 birim arasında değişen dozajlar bulunur. Plazma- türevi veya rekombinant olabilen saf FIX konsantreleri bulunmaktadır. Nadiren protrombin kompleks konsantreleri olarak da bilinen II, VII, IX ve X faktörlerini de içeren FIX konsantreleri kullanılır.

- ✓ Cerrahi işlem
- ✓ Karaciğer hastalığı
- ✓ Yüksek dozlarda uzun süreli tedavi

- ✓ Geçirilmiş tromboz öyküsü veya bilinen trombotik eğilim gibi durumlarda protrombin kompleks konsantrelerinin aksine mümkünse saf FIX konsantreleri tercih edilmektedir.

Hemofili B tedavisinde kullanılan FIX'un dağılım hacmi FVIII'in yaklaşık olarak iki katıdır ve yarılanma ömrü de 24 saattir. Kilogram başına 1 ünite (1IU/kg) FIX uygulaması plazma FIX düzeyini %1 artırır. Hedeflenen faktör düzeyinin devam ettirilmesi için yükleme dozunun yarısını 18-24 saat aralıklarla vermek gerekmektedir.

İlk yükleme dozu hesaplanırken kullanılacak formül:

$$\text{Verilecek faktör düzeyi} = [\text{Hedef faktör düzeyi} - \text{Hastanın faktör düzeyi}] \times \text{kg}$$

İlk doz yukarıda hesaplanan şekilde uygulandıktan sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa, yükleme dozunun yarısı 18-24 saatte bir tekrarlanır. Rekombinant ürünlerin doz hesaplamaları farklılıklar gösterebildiğinden dolayı kullanılan ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır.^(1, 2, 66)

Diğer Plazma Ürünleri ile Tedavi

Taze Donmuş Plazma ve Kriyopresipitat

Tam kanın içerisinde plazma, eritrosit, lökosit ve trombosit bulunmaktadır. Plazma tam kandan santrifüj yoluyla veya aferez yöntemiyle elde edilmektedir. Plazma elde edildikten sonra, 6-8 saat içinde dondurulursa buna TDP denir ve içerisinde bütün çözümlü koagülasyon faktörlerini, globülin ve albumini bulundurmaktadır. Başlangıç tedavisi olarak 10-20 ml/kg verilir. Kanamanın şiddetine göre doz ayarlaması yapılır.^(1, 2, 67, 68)

TDP ile istenilen faktör düzeyine ulaşmak için aşırı miktarda ürüne gereksinim vardır. Bu durum alıcıda volüm yükselmesine neden olacağından dolayı, ağır tip hemofililerin tüm kanamalarında ve cerrahi girişimlerde uygulanmamaktadır. Ancak minör kanamalarda ve hafif tip hemofili hastalarında yararlı olmaktadır.⁽⁵³⁾

Kriyopresipitat: TDP'nin +4°C'de çöktürülmesi ile elde edilir ve 20°C'de 6-12 ay muhafaza edilebilir. TDP'ye göre daha az hacimde daha fazla faktör aktivitesi bulunur. Kriyopresipitatın içeriğinde fazla miktarda fibrinojen, von Willebrand Faktör (vWF), FVIII ve faktör XIII bulunur. FIX içermediğinden dolayı, hemofili A ve von Willebrand hastalarının tedavilerinde kullanılırken, hemofili B hastalarının

tedavisinde kullanılmamaktadır. Kriyopresipitat saf olmadığından dolayı ciddi kanamalarda etkili olmayabilir.^(1, 68)

Kriyopresipitat ve TDP viral inaktivasyon prosedürlerine (ısı veya çözücü/deterjan tedavisi gibi) uğramadığından dolayı, tekrarlanan infüzyonlarda viral patojenlerin bulaşma riskini artırır. Enfeksiyon bulaş riskinden dolayı günümüzde giderek daha az kullanılmaktadırlar. Hemofili tedavi kılavuzlarında bu kan ürünlerinin kullanımı, sadece faktöre ulaşmanın zor olduğu acil durumlarla sınırlanmıştır. Ancak az gelişmiş veya gelişmekte olan birçok ülkede, TDP ve kriyopresipitat halen kanamalı hemofili hastalarında kullanılmaktadır.^(1, 2)

Diğer Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Desmopressin (1-deamino-8-d-arjinin-vasopressin)

DDAVP, damar endotel hücrelerinden FVIII ve vWF'nün dolaşıma salınmasını sağlayan sentetik vazopressin analogudur.⁽¹⁾ DDAVP, intravenöz infüzyon veya intranasal uygulamadan sonra, endotelyal hücrelerdeki Weibel-Palade cisimciklerinden ve trombositlerin alfa granüllerinden, faktör VIII/vWF'nin ekzositozunu indükleyerek, dolaşan faktör VIII:C ve vWF düzeylerini başlangıç seviyesine göre 2 veya 3 kat arttırmaktadır.^(16, 69) Hafif ve orta hemofilili ve von Willebrand hastalarının hafif kanamalarında uygulanabilir. FIX seviyelerini değiştirmedığından dolayı Hemofili B tedavisinde kullanılmaz.^(1, 70, 71)

İntravenöz ya da subkutan yol dozu 0,3 µg/kg IV, 50-100 ml serum fizyolojik içinde, en az 30-45 dakikada uygulanır. Nazal sprey formu: 300 µg= (intravenöz) 0,3 µg /kg. >50 kg ise 300, <50 kg ise 150 µg önerilir. Nazal sprey formu ülkemizde kullanılmamaktadır.^(2, 72)

Uygulamadan sonra intravenöz formun maksimum etkisi 30-60 dakikada, intranasal formun maksimum etkisi 60- 90 dakikada izlenmektedir.⁽⁷²⁾ Bu sayede, DDAVP dental ve küçük cerrahi girişimler öncesinde, akut spontan veya travmatik kanama olaylarında FVIII konsantrilerine olan ihtiyacı önlemek veya azaltmak için uygulanabilir.⁽¹⁶⁾

Özellikle taşıyıcı kadın hastaların kanamalarında kullanımı faydalıdır. Ucuz ve enfeksiyon bulaşma riskinin olmaması gibi avantajları vardır.^(2, 16) Desmopressinin yan etkileri arasında vazodilatasyona bağlı olarak gelişen yüzde kızarma (flushing),

baş ağrısı, karıncalanma, titreme, abdominal rahatsızlık sayılabilir. Antidiüretik aktivitesinin bir sonucu olarak, su tutma ve hiponatremi (kandaki tuz dengesizliği) riski en önemli yan etkilerinden biridir. Özellikle, iki yaşından küçük çocuklarda ve doğum sonrası dönemde hiponatremi ve konvülsiyon riskinden dolayı, bu hasta grubunda kullanılmamalıdır. Ayrıca yaşlılarda arteriyel tromboz riski de mevcut olduğundan, geçirilmiş hikayesi olan veya kardiyovasküler hastalık riski olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.^(1, 2, 73-75)

Antifibrinolitik Ajanlar

Traneksamik asit ve EACA kullanımında olan iki antifibrinolitik ilaçtır ve plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek pıhtı stabilizasyonunu sağlarlar.^(12, 76, 77) EACA, traneksamik aside göre daha kısa plazma yarı ömrüne sahip olduğundan kullanımı ve etkinliği daha azdır ve daha toksiktir.⁽⁷⁸⁾ Traneksamik asitin plazmin inhibe etkisi EACA'dan daha güçlüdür.⁽⁷⁷⁾

Özellikle mukozal kanamalarda (ağız içi, gastrointestinal, menstrüel kanamalar) kullanımları etkindir.⁽⁷⁶⁾ Oral mukoza kanamalarında veya diş çekimi sonrasında topikal olarak uygulanabilir.⁽⁷⁹⁾ Böbrek yetmezliği olan hastada kullanımında dikkatli olunmalıdır. Tromboz öyküsü olan hastalarda, hematüride, göğüs cerrahisinde kullanımı kontrendikedir. Aktive protrombin kompleks konsantreleri ile beraber kullanılmamalıdır.⁽⁶²⁾

Bunlardan sadece traneksamik asit ülkemizde bulunmaktadır. Oral uygulamada 15-25 mg/kg/doz, 8 saat arayla, 5-10 gün önerilir. Parenteral uygulamada ise 10 mg/kg/doz (maksimum 500 mg), 8 saat arayla yavaş infüzyonla uygulanmalıdır.⁽²⁾

Fibrin Yapıştırıcılar

Kanın alt bileşenlerine ayrılmasıyla elde edilen, pıhtılaşma mekanizmasının en temel parçalarından olan fibrin bazlı ilaçlar, 1992 yılından itibaren bazı hemofili merkezlerinde kullanılmaya girmiştir. Fibrin kapatıcılar veya fibrin doku yapıştırıcıları olarak da bilinen fibrin yapıştırıcıları; trombin, fibrinojen ve bazen faktör XIII ve antifibrinolitik ajanları içerir.⁽¹⁶⁾ Türkiye'de piyasada BERIPLAST-P (Behring – Almanya) ve TISSEEL-KIT (Baxter– Amerika) olmak üzere iki fibrin yapıştırıcı ajan mevcuttur.⁽⁵⁹⁾ Cilt kesilerinde ve diş çekimi sonrası lokal hemostazın sağlanması için uygulanabilir. Ameliyatlarda kullanımıyla birlikte faktör ihtiyacı azalmıştır. Arter kanamalarında veya masif venöz kanamalarda kullanımı önerilmemektedir.⁽⁸⁰⁾

Yardımcı Tedaviler

Hemofilide en sık karşılaşılan komplikasyon olan eklem kanamalarının tedavisinde kullanılan genel uygulamalar, yapılan işlemlerin baş harfleri ile “RICE” (RICE, Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-yukarıda tutma) olarak kısaltılır. Ancak daha sonra travma veya kanamanın önlenmesinin de bu işlemler kadar önemli olduğu anlaşılınca, kısaltmanın başına P eklenerek (P-Protection-Koruma) “PRICE” olarak güncellenmiştir. Soğuk uygulamasına; ağrının kesilmesine, şişliğin ve eklem bölgesindeki derinin sıcaklığının azalmasına kadar devam edilmektedir. Tavsiye edilen süre ortalama 10-20 dakikadır. Buz direkt deriye temas etmemelidir.⁽²⁾

2.2. Hemofili Hastalığında Görülen Kronik Komplikasyonlar

Hemofili hastalığında temel olarak 3 kronik komplikasyon izlenmektedir. Bu komplikasyonlar; (i) hemofilik artropati gelişimi, (ii) inhibitör gelişimi ve (iii) enfeksiyöz komplikasyonlardır.

2.2.1. Hemofilik Artropati Gelişimi

Hemofili hastalarında kas-iskelet sisteminde en sık izlenen komplikasyon hemartrozdur. En fazla alt ekstremitelerde ve ağır hemofili hastalarının yaklaşık %90'ında görülmektedir.^(81, 82) Hemartroz; hastanın yaşına, faktör eksikliğinin miktarına, eklem tipine, ilgili eklemde daha önceden kanama olup olmasına ve faktöre karşı inhibitör gelişip gelişmemesine bağlı olarak oluşur.⁽⁸³⁾

Eklem boşluğunda normal koşullarda kanama bulunmamaktadır. Ancak eklem içine herhangi bir nedenle kanama olduğunda, inflamasyondan sorumlu hücre grubu, özellikle monosit ve makrofaj kaynaklı interlökin 1(IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) aktive olarak, bir yandan inflamatuvar süreci başlatırken, bir yandan da kemotaktik etki göstererek bu bölgeye diğer inflamatuvar hücrelerin göçünü başlatır. Sonucunda ortaya çıkan süperoksit radikalleri ve lizozomal enzimler, sinovyum, kıkırdak ve kemik dokunun yıkımına kadar devam edebilecek progresif bir süreci başlatır.^(84, 85)

Eklem içine kanamalar devam ettikçe, bu inflamatuvar süreç tekrar yaşanacak ve bunun sonucunda sinoviyal proliferasyon, yeni damar oluşumu ve eklem içine uzanan villöz yapılar izlenecektir. Sonucunda eklemde progresif bir dejenerasyon ortaya çıkarak hemofilik artropati oluşacaktır.⁽⁸⁶⁾

Hemartozdan en fazla diz eklemi etkilenmektedir. Bunu sırasıyla dirsek, ayak bilekleri, kalça ve omuz takip eder. En fazla etkilenen eklem diz olmasının nedeni; üzerine binen yükün fazla olması, üç düzlemde de hareket etmesi, içsel kemik stabilitesinin olmamasıdır.^(81, 87)

Tekrarlayan kanamaların engellenebilmesi, hemofili hastalarında artropati gelişimini önlemek için temel amaçtır. Hemofilik artropati tedavisinde; fizik tedavi, analjezi, cerrahi sinovektomi, kimyasal sinovektomi, radyonüklid sinovektomi, steroid enjeksiyonu, hyalüronik asit enjeksiyonu ve eklem artroplastisi işlemi uygulanabilmektedir. Obez hastaların kilo vermesi ve yapılan fiziksel egzersizler koruyucu önlemler arasında yer alır.⁽⁸⁶⁾

2.2.2. İnhibitör Gelişimi

Hemofili tedavisinde en ciddi ve en sık rastlanan komplikasyon inhibitör gelişimidir.⁽⁸⁸⁾ İnhibitör, uygulanan faktör konsantrilerine karşı, hastanın immün sisteminde oluşan antikor yanıtıdır. Bu antikorlar tedavide uygulanan faktör konsantrilerinin aktivitesini engellemektedir.⁽⁸⁹⁾

İnhibitörlü hastalarda kanamalar sırasında yeterli hemostaz sağlanamadığından dolayı, ciddi kanamalarda yaşamsal tehlike vardır. Bu hasta grubunda eklem morbiditesi, sakatlık gelişme ihtimali ve tedavi maliyeti yüksektir. Ayrıca bu hastalarda inhibitör geliştikten sonra, kanama sıklığının artmamasına rağmen yeterli tedavi sağlanamaması nedeniyle “hedef eklem” gelişme riski yüksektir.^(2, 89, 90)

İnhibitör gelişimi hem hemofili A hem de hemofili B hastalarında görülmekle birlikte, olguların çoğunluğunu ağır tip hemofili A hastaları oluşturmaktadır. Ağır tip hemofili A hastalarında görülme sıklığı %20-30 arasında değişirken, hafif ve orta tip hemofili A hastalarında görülme sıklığı, %5-10 arasında değişmektedir. Hemofili B hastalarında ise görülme sıklığı %1,5-3 arasında değişmektedir.^(1, 91) Ülkemizde 2010 yılında tamamlanan ulusal inhibitör tarama projesinde, inhibitör gelişme sıklığı tüm hemofili A hastalarında %10, ağır hemofili A hastalarında %13 olarak bulunmuştur.⁽²⁾ Hemofili B hastalarında ise görülme sıklığı %3 olup, risk çok düşüktür. İnhibitör gelişimi için en riskli dönem ilk 5 yaş ve/veya ilk 20 faktör uygulama gün sayısıdır.^(2, 89)

İnhibitör gelişimini artıran nedenler, çevresel ve genetik faktörler olarak incelenir. Genetik faktörlerde, FVIII geni mutasyonu (intron-22 en yüksek risk grubu), immün yanıt ve inflamasyon genlerindeki polimorfizmler (IL-10, TNF genleri), henüz saptanamayan genetik riskler (aynı ailede kardeşte inhibitör oluştuysa diğer kardeşte risk yüksek) riski arttırırken, immün modülatör genlerde (CTLA-4) polimorfizm ise riski azaltmaktadır. Çevresel faktörlerde, bebeklik döneminde FVIII ile erken dönemde tanışma ve kısa süreli yoğun FVIII kullanımı, kanadıkça tedavi almak, yakın dönemde aşılama veya akut enfeksiyon riski arttırmaktadır.⁽⁸⁹⁾

İnhibitör varlığı, hastanın tedavisinde klinik olarak beklenen yanıt alınmadığında, tedavide hedeflenen faktör düzeyine ulaşılamadığında veya rutin yapılan taramalar sonucunda anlaşılır. İnhibitör araştırılmasında “Bethesda testi” kullanılmaktadır. Hastanın faktör aktivitesini yarı yarıya azaltan inhibitör düzeyi yaklaşık 1 Bethesda ünitesi/ml (BU/ml) olarak tanımlanmaktadır. İnhibitör düzeyi >5 BU/ml ise yüksek titreli inhibitör, inhibitör düzeyi <5 BU/ml ise düşük titreli inhibitör olarak kabul edilir. Bu ölçümlerin yapılması için en uygun dönem faktör uygulamasından sonraki 7-15 gündür. Çünkü bu dönem, uygulama sonrası inhibitör düzeyinin yükselme eğilimi taşıdığı en riskli periyottur.^(1, 89)

2.2.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Günümüzde insan plazma kaynaklı faktör konsantreleri elde edilirken, donörün işlem öncesi taranması, viral inaktivasyon işlemleri gibi tekniklerin uygulanması sayesinde, enfeksiyöz organizmaların alıcıya geçişi önlenmektedir. Ancak bu tekniklerin kullanılmaya başlanmadığı, 1970-1980 yılları arasında hemofili hastalarında HBV, HCV ve HIV enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır.^(92, 93)

AIDS, hemofili hastalarında ilk kez 1981 yılında görülmüştür ve 1984 yılına kadar hemofili A hastalarının %90’ından fazlası ve ağır hemofili B hastalarının %50’si HIV seropozitif bulunmuştur. HIV virüsü devamlı faktör tedavisi alan hastalarda, plazma kaynaklı faktör konsantrelerinin uygulanması sonucu gelişmiştir. Yılda her 100 hastadan 22’sine HIV tanısı konulması nedeniyle 1982 yılı; enfeksiyonun pik yaptığı bir yıl olmuştur. Tüm hemofili hastalarının yaklaşık yarısında HIV pozitifliğine, pek çok hastada ise HCV ile birlikte HIV enfeksiyonuna rastlanmıştır. HIV ve HCV koenfeksiyonunun morbiditesi hemofilili hastalarında da yüksek olup siroz, hepatoselüler karsinom ve karaciğer yetersizliği riskini arttırmaktadır.^(16, 94, 95)

Hepatit B aşısının bulunmasından önce, ağır tip hemofili hastalarının %70-90'ında hepatit B pozitif izlenmektedir. Plazma kökenli faktör konsantreleri uygulanan hemofili hastalarının %90'ından fazlasında 1985 yılından önce, HCV pozitif izlenmiştir.⁽¹⁶⁾

FVIII konsantrelerinin üretiminde yüksek ısıda kurutma ve pastörizasyon tekniklerinin viral seyreltme amacıyla kullanılmaya başlanması 1984 yılında olmuştur. Aynı işlemler 1980'li yılların sonlarında, FIX konsantrelerinin üretimine de eklenmiştir. Bu viral seyreltme yöntemlerinin sadece HIV, HCV ve HBV gibi lipid zarflı virüslere karşı etkisi bulunmuşken, parvovirüs b19, HAV veya CJD prionlarına karşı etkisi yoktur.⁽¹⁶⁾

CJD hastalığı, sponjiform ensefalopati olarak bilinen merkezi sinir sisteminde nadir görülen, tedavisi olmayan, ölümcül ve dejeneratif bir hastalıktır. CJD'nin sebebinin, hastalığı bulaştıran bir prion proteini olduğu düşünülmektedir. Bulaşma riski olduğu söylene de sadece İngiltere'de tek bir olguda kan transfüzyonu sonrası yeni tip CJD hastalığı bildirilmiş olup, faktör konsantresi uygulandıktan sonra prion bulaşına takiplerde ve otopsi serilerinde rastlanmamıştır. İnkübasyon süresinin otuz beş seneye kadar uzayabilmesi nedeniyle, insandan insana kan transfüzyonları ile geçtiği hemen belirlenemediğinden uzun süreli takip gereklidir.^(16, 96, 97)

2.3. Diş Çürüğü

Diş çürüğü, tüm popülasyonu etkileyen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Geçmiş yıllardan beri, özellikle gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen hastalıklardan biridir.⁽⁹⁸⁾ Her yaş grubunda görülmekle beraber, en sık görülen çocukluk çağı hastalığıdır.⁽⁹⁹⁾

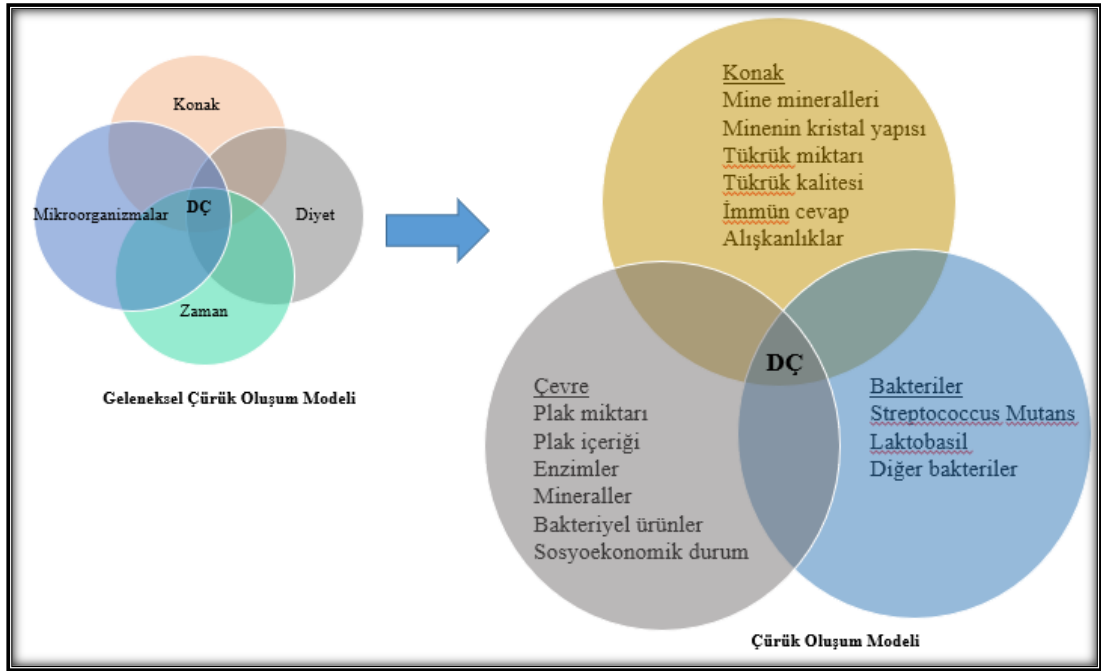
Diş çürüğü, bakterilerin diyetle alınan karbonhidratları fermente etmesi sonucu ortaya çıkan asidik yan ürünlerin, diş sert dokularında meydana getirdiği lokalize yıkım olarak tanımlanmaktadır.⁽⁹⁹⁾

Plakta bulunan bakterilerin diyetle alınan karbonhidratları fermente etmesi sonucu asitler oluşmaktadır. Bu asitlerin oluşumu sonucu pH 5,5'in altına düşmekte, mine hidroksiapatit kristalleri demineralize olmakta ve dişin sert dokularını oluşturan yapılar yıkıma uğramaktadır. Bu durum demineralizasyon olarak tanımlanır.⁽¹⁰⁰⁾

Kalsiyum (Ca), fosfat (PO₄⁻³) ve florür (F)'ün diş içerisine difüze olmasıyla,

kavitasyon oluşmamış lezyon içerisindeki kristallerin yeniden tamir olması sonucunda demineralizasyon süreci geri dönebilir. Bu durum remineralizasyon olarak tanımlanır.^(99, 101) Bu demineralizasyon remineralizasyon süreci sürekli olarak devam eder. Dengenin demineralizasyon lehine olduğu zamanlarda, diş mineralinde kayıplar oluşarak geri dönüşümsüz kavite oluşumu, yani çürük oluşumu meydana gelir.^(102, 103)

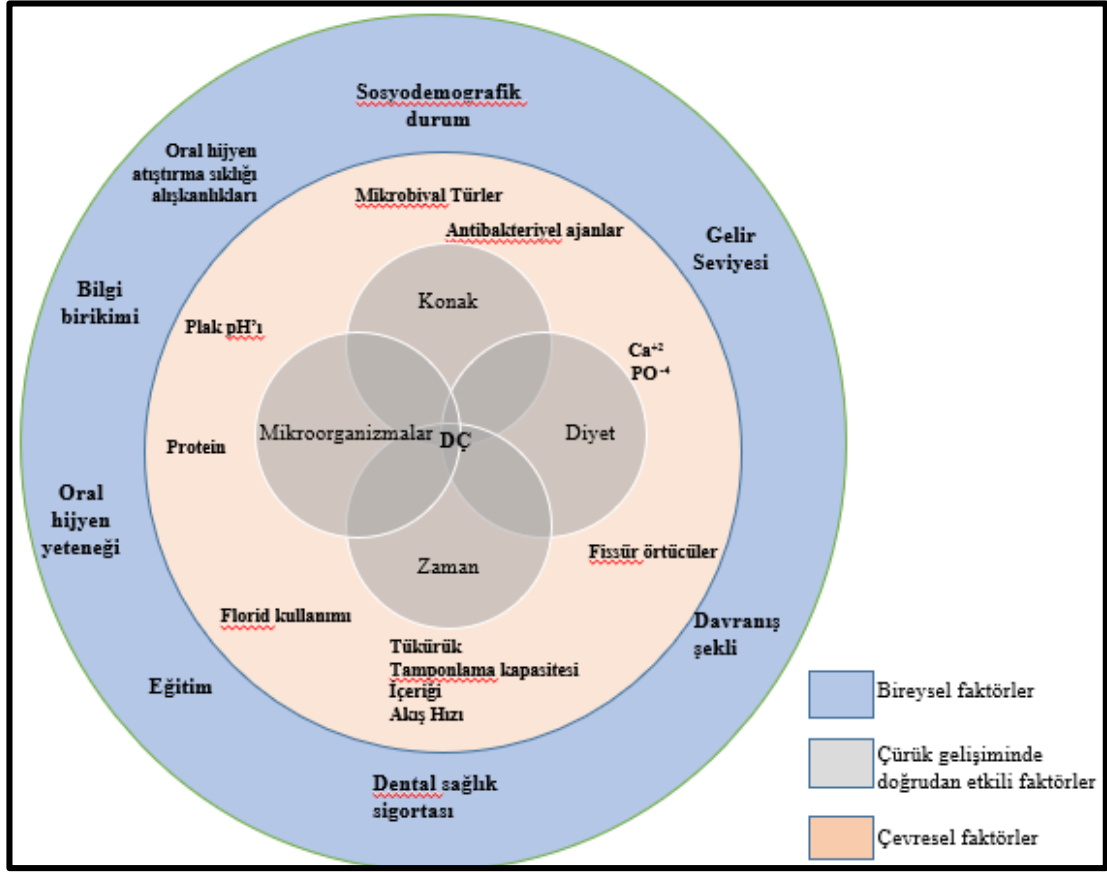
Diş çürüğü oluşumunda; mikroflora (diş plağındaki oral bakteriler), diyet (fermente olabilen karbonhidratların bulunması), konak (mevcut diş yapısı) ve zaman bir arada bulunmaktadır. Çürüğe karşı koruyucu faktörler arasında ise tükürük, oral hijyen ve F yer almaktadır.⁽¹⁰⁴⁾ Diyetle alınan karbonhidrat ve konak faktörünün plaktaki karyojenik bakterilerle etkileşimi ne kadar fazla olursa, ortaya çıkan asitin diş sert dokuları üzerindeki yıkıcı etkisi de o kadar fazla olur. Şekil 2.5’de çürük oluşumunda tüm etkenlerin bir arada bulunması gerektiği geleneksel çürük oluşum modeli ile çok sayıdaki alt faktörlerin de eklenmesiyle oluşturulan diş çürüğü oluşumu modeli gösterilmektedir.⁽¹⁰⁵⁾



Şekil 2.5. Çürük oluşum modeli⁽¹⁰⁵⁾

Çürük oluşumunda birçok risk faktörü olduğundan dolayı bir kişinin çürük riski zamanla değişebilir (Şekil 2.6). Fiziksel ve biyolojik risk faktörleri arasında; yetersiz tükürük akışı ve bileşimi, çok sayıda karyojenik bakteri, yetersiz F alımı, dişeti çekilmesi, immünolojik bileşenler, özel sağlık bakımı ihtiyacı ve genetik faktörler yer alır. Davranışsal faktörler arasında; kötü ağız hijyeni, kötü beslenme alışkanlıkları,

diğer faktörler arasında ise; yoksulluk durumu, eğitim seviyesi, ortodontik tedavi ve uygun yapılmamış protezler bulunur.⁽⁹⁹⁾



Şekil 2.6. Diş çürüğünün başlaması için gerekli faktörlerin şematik gösterilmesi^(99, 106)

Diş çürüğü oluşumunda, (i) bireye ait ve (ii) çevresel bazı faktörler etkili olmaktadır.

2.3.1. Bireysel Faktörler

Çürük Oluşumunda Diş ile İlgili Faktörler

Diş çürüğü oluşma riski içerisinde; dişlerin morfolojik yapısındaki bozukluklar, çapraşıklıklar, ara yüzeylerdeki retansiyon alanları, derin pit ve fissür yapıları, yüzey özellikleri, dişteki kristallerin yapısı, şekli ve dizilimi önemli rol oynamaktadır.^(102, 104, 107)

İnsan dişlerinin anatomik yapıları incelendiğinde; ön dişlerin ve ara yüzeylerin düz yüzeylere sahip olduğu, arka dişlerin ise çiğneme yüzeylerinin girintili çıkıntılı olduğu görülmüştür. Diş çürüğü, dişlerin düz yüzeylerinde de görülebilmekle beraber, en sık çiğneme yüzeylerinde görülmektedir.^(108, 109) En yüksek çürük riskine sahip olan dişler;

sırasıyla, daimi birinci ve ikinci büyük azılardır. Diş gruplarında ise en sık büyük azılar, en az küçük azılar çürük atağına maruz kalan dişler olarak bilinmektedir.⁽¹⁰⁹⁾

Çocuk ve yetişkinlerde görülen diş çürüklerinin önemli kısmını, pit ve fissürlerde oluşan ve hızlı bir şekilde ilerleyen pit ve fissür çürükleri oluşturmaktadır.^(110, 111) Oklüzal yüzeylerdeki pit ve fissür çürüklerinin görülme sıklığının, diş sürmesini takip eden ilk 4 yıl içerisinde en yüksek seviyede olduğu bilinmektedir.⁽¹¹²⁾ Oklüzal pit ve fissürlerin karmaşık yapıları nedeniyle, bu bölgelerde bakteri ve yiyecek artıkları birikmekte ve mekanik temizlik zorlaşmaktadır.^(113, 114) Pit ve fissürlerde çürük oluşumunun fazla olmasının sebebi; yapılarının plak ve bakteri tutulumu için uygun ortam yaratması ve bu bölgelerde minenin ince olması nedeniyle, demineralizasyonun dentine hızlıca ilerlemesidir.⁽¹¹⁰⁾ Ayrıca pit ve fissürler, dişlerin pürüzsüz yüzeylerine göre F içerikli materyallerin koruyucu etkilerinden daha az faydalanabilmektedir.^(111, 114)

Süt dişlerinde mine tabakasının daha ince olması nedeniyle, daimi dişlere göre çürük sıklığı daha fazladır. Süt ve daimi dişlerin mineral yapılarındaki karbonat içeriklerinin farklı olması, süt dişlerinde çürüğün daha hızlı ilerlemesine neden olabilmektedir.⁽¹¹⁵⁾

Dişin çürüğe olan yatkınlığını artıran bir diğer faktör ise mine prizmalarının uzun akslarının diş yüzeyine dik uzanmasıdır. Dişler sürdükten bir iki yıl sonra yapılarındaki Ca ve PO₄⁻³ iyonlarının artmasına bağlı olarak mine geçirgenliğinin azalması ile dişler çürüğe daha dayanıklı hale gelir.⁽¹¹⁶⁾

Çürük Oluşumunda Tükürük ile İlgili Faktörler

Tükürük; major tükürük bezleri olan parotis, submandibular, sublingual tükürük bezleri ve çok sayıdaki minör tükürük bezlerinden (yanak, dudak, sert ve yumuşak damak, dil mukozasının) salgılanan ve otonom sinir sistemi kontrolünde olan kompleks bir sekresyondur.⁽¹¹⁷⁾

Erişkinlerde ortalama günlük tükürük sekresyonu 1000-1500 mL arasındadır. Toplam tükürük sekresyonunun %70'i submandibüler bez, %25'i parotis bezi ve %5'i sublingual bez tarafından salgılanır. Submandibüler, sublingual ve minör tükürük bezlerinde yüksek miktarda müsin ve düşük miktarda amilaz bulunurken; parotis bezinde yüksek miktarda amilaz (%20), prolin (%60) ve fosfoprotein (statherin) (%7)

bulunmaktadır. Minör tükürük bezleri toplam tükürük sekresyonuna çok az miktarda katkı sağlar.⁽¹¹⁸⁾

Tükürüğün diş çürüğü oluşumundaki önleyici etkileri şunlardır:

- 1-Mekanik temizlik yaparak plak oluşumunu azaltır.
- 2-İçeriğinde bulunan Ca, PO₄⁻³ ve F iyonları ile mine yapısını güçlendirir.
- 3-Oral kavitede oluşan asitleri nötralize eder ve tamponlar.
- 4-Antibakteriyel özelliği mevcuttur.⁽¹¹⁹⁾

Çürük Oluşumunda Mikroorganizmalar ile İlgili Faktörler

Ağız içerisinde farklı ekolojik ortamlarda yaşayan çok sayıda mikroorganizma vardır. Oral kavitede 300'den fazla türde bakteri mevcuttur. Bu bakteriler birbirlerine fizyolojik, metabolik ve fiziksel etkileşimler aracılığıyla bağlanırlar. Bakteriler çürük lezyonunun oluşması ve ilerlemesinde temel elemanlardır.⁽¹²⁰⁾

Diş çürüğünün temel sebebinin, dental plakta yer alan karyojenik mikroorganizmaların varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Karyojenik mikroorganizmalar, sert diş yüzeyinde yaşama, büyüme ve çoğalma, düşük pH ortamlarında yaşayabilme, sükröz alındıktan sonra monosakkaritleri hızlıca asitlere dönüştürebilme, diş yüzeyine yapışmayı kolaylaştıran ekstrasellüler polisakkarit (EPS) üretimi ve intrasellüler polisakkarit üretimi yapabilme özellikleri göstermektedir.^(99, 100, 121)

Yapılan birçok çalışmada, çürük oluşumunun Streptococcus (*S. mutans*, *S. sobrinus* vb.) kolonizasyonları ile başlayan ve laktobasillerin de eklenmesiyle devam eden bir süreç olduğu gösterilmiştir.⁽¹²²⁻¹²⁴⁾ Aktinomiçes türlerinin çürük başlangıcı ile, bifidobakterium türlerinin ise çürüğün ilerlemesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca diş çürüğü patogenezinde Candida türlerinin (*C. albicans*) de aktif rol oynayacağı düşünülmektedir.⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾

Çürük Oluşumunda Dental Plak ile İlgili Faktörler

Dental plak; ölü epitel hücreleri, materia alba, gıda artıkları, nötrofil gibi hücreler ve bakterilerden oluşan yumuşak bir birikintidir. Çürük ile diş yüzeyinde izlenen plak arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Çürükler, dental plağın tabanında başlayıp oradan ilerlemektedir.^(128, 129) Diş plak biyofilmi, tükürüğün yıkayıcı ve tamponlayıcı özelliğini engelleyerek, asidojenik mikroorganizmalar tarafından oluşan organik

asitlerin diş yüzeyine uzun süre etki etmesine neden olarak çürük oluşumuna yol açan en önemli faktördür.⁽¹³⁰⁾

Dental plak tespitinde ve değerlendirilmesinde genel olarak iki indeks kullanılmaktadır.

1) Silness & Loe PI (Tablo 2.5) dişetiyle temas eden dental plak miktarını belirlemek için kullanılan bir indekstir. Sond yardımı ile tüm dişlerin veya seçilen dişlerin vestibül, lingual, mesial, distal yüzeylerinde, özellikle dişetiyle temas halinde olan dental plak düzeyi ölçülmektedir.⁽¹³¹⁾

Tablo 2.5. Silness & Loe PI⁽¹³¹⁾

Skor	Tanımlama
0	Diş yüzeyinde bakteri plağı yok
1	Serbest diş eti kenarına ve komşu diş yüzeyine yapışan plak mevcuttur. Plak, sondun dişeti kenarına yakın bölgede gezdirilmesiyle görülebilir.
2	Gingival cepte ya da diş ve diş eti kenarlarında çıplak gözle görülebilen orta derecede yumuşak eklenti varlığı.
3	Gingival cepte ya da komşu dişeti kenarında yoğun derece yumuşak eklenti varlığı.

2) Quigley & Hein PI (Tablo 2.6); boyama yöntemi ile plak varlığı izlenmektedir. Tüm dişlerin vestibül, lingual, mesial, distal yüzeylerinde ölçüm yapılır.⁽¹³²⁾

Tablo 2.6. Quigley & Hein PI⁽¹³²⁾

Skor	Tanımlama
0	Plak yok
1	Diş eti kenarı boyunca diş üzerinde nokta halinde boyanmış yer yer plak varlığı
2	Diş eti kenarı boyunca diş üzerinde ince bant halinde boyanmış plak varlığı
3	Diş eti kenarında diş yüzeyinin 1/3'üne kadar varan boyanmış plak varlığı
4	Diş eti kenarında diş yüzeyinin 1/3'ünden fazla 2/3'ünden azını kaplayan plak varlığı
5	Diş eti kenarından itibaren diş yüzeyinin 2/3'ünden fazlasını kaplayan plak varlığı

2.3.2. Diş Etkenler

Çürük Oluşumunda Beslenme ile İlgili Faktörler

Diyette mevcut olan karbonhidratların asidojenik mikroorganizmalar tarafından fermentasyonu sonucu açığa çıkan asit, mineyi ve/veya dentini çözerek diş çürüklerine neden olur. Bu yüzden; çürük, diyetle bağlantılı olarak ilerleyen bir hastalıktır.⁽¹³³⁾

İnsanlarda ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, nişasta grubunu da içine alan fermente olabilen karbonhidratların ve özellikle şekerlerin, çürüğü arttırıcı en önemli gıda içeriği olduğu bildirilmektedir.⁽¹³⁴⁾ Şeker seviyesi düşük gıdaları içeren geleneksel diyetlerle beslenen kısıtlı sayıdaki toplulukların, diş çürüğü prevalanslarının çok düşük olduğu belirtilmiştir.⁽¹³³⁾

Şeker içeren besinlerin karyojenik potansiyeli; karbonhidratların tipi ve miktarı, içerdiği koruyucu bileşenleri, fiziksel ve kimyasal özellikleri gibi birçok faktöre bağlıdır.^(130, 133) Alınan karbonhidratların formuna bağlı olarak diş yüzeyinde kalma süresi değişmektedir. Sıvı formdaki gıdalar ve içecekler, ağız boşluğundan çok hızlı bir şekilde geçtiklerinden dolayı diş yüzeylerine çok kısa süreli olarak temas ederler. Şekerli içecekler eğer ağız ortamında uzun süre boyunca bekletilirse veya sürekli olarak yudumlanırsa, çürük oluşumu riskini arttıracaktır. Lolipop gibi sert şekerler ağızda çok uzun süre kaldıklarından dolayı, şeker ağız ortamına yavaş bir şekilde salınacağından dolayı dişlerdeki demineralizasyon süreci uzar. Yapışkan yiyeceklerin de karyojenik potansiyelleri oldukça fazla olduğu için, mümkün olduğunca bu tip yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Ayrıca, yatmadan önce tüketilen şekerli içecekler ve/veya yiyecekler, uyku boyunca tükürük akışının az olması ve ağız ortamının sürekli düşük pH seviyelerinde olması nedeniyle çürük riskini arttırmaktadır.^(133, 135, 136) Öğün aralarında alınan şekerli atıştırmalıkların da çürük oluşumuna neden olabileceğine dair çalışmalar vardır.^(133, 134)

Protein, yağ, fosfor (P), F ve Ca içeren yiyecekler ise çürük aktivitesini azaltır. Proteinler tükürükte bulunan üre düzeyini arttırarak tamponlama kapasitesinin artmasını sağlarlar. Protein ve yağın birlikte alındığı diyetle çürük aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir.⁽¹³⁷⁾

Çürük Oluşumunda Zaman ile İlgili Faktörler

Diş çürüklerinin oluşumu ve ilerlemesinde, fermente olabilen karbonhidratlar ve besin maddelerinin ağız ortamında tutulma süreleri etkili olacağından, zaman çürük oluşumunda ana faktörlerden bir diğeridir. Rafinerize edilmiş bazı besin maddeleri, dişlerin oklüzal ve aproksimal yüzeylerine yapışarak ağız ortamında daha uzun süreler boyunca kalacağından, oral bakterilerin kompleks karbonhidratları basit karbonhidratlara (sükroz) dönüştürebilmesi için yeterli zaman olacak ve böylelikle çürük lezyonları kolaylıkla başlayarak ilerleme gösterecektir.⁽¹³⁸⁾

İçeceklerde mevcut olan sıvı şekerler, diş yüzeylerine kısa süreli temas ederler veya ağız boşluğundan oldukça hızlı bir şekilde geçiş sağlarlar. Şekerli içeceklerin ağız boşluğunda uzun süreler boyunca tutulmaları veya şekerli bir içeceğin sürekli olarak uzun süre yutulması da çürük riskini artırmaktadır. Ağız ortamını uzun süre kritik pH'nın altında tutan ekstrensik sükröz kaynakları da, yavaş salınımları sebebiyle çürük riskini arttırmırlar.⁽¹³⁹⁾

2.3.3. Çürüğün Şiddet Derecesini Belirleyen İndeksler

DMFT İndeksi

Toplumdaki ağız- diş sağlığı düzeyini göstermek için kullanılır. Daimi dişlerde çürük diş “D” (decay) ile, çürük nedeniyle çekilmiş kayıp diş “M” (missing) ile, dolgulu diş de “F” (filled) ile gösterilir. Dişin üzerinde birden fazla yüzeyde çürük ve/veya dolgu olması önemli değildir. Kronla kaplanmış dişler dolgulu diş olarak kabul edilir. DMFT indeksinde yer alan F bileşeni incelenerek toplumun ne kadarının diş hekimliği hizmetlerinden yararlandığı anlaşılabilir. Toplumun diş sağlığı düzeyi, tedavi gereksinimi, hizmetlerden yararlanma düzeyi, hizmetin planlanmasındaki öncelikler bu bileşenden yararlanılarak saptanabilmektedir.^(140, 141)

DMFS İndeksi

Diş yüzeyleri esas alınarak hesaplanan bir indekstir. Kişi başına düşen diş çürüğü ve sonuçlarından etkilenmiş diş yüzey sayısı olarak ifade edilir.⁽¹⁴¹⁾

dft İndeksi

DMFT indeksinin süt dişleri için hesaplanan şeklidir. dft grubu indeksi hesaplanırken eksik olan dişler hesaplama katılmazlar. Çünkü süt dişlerinin hangi nedenden dolayı kaybedildiğini teşhis etmek zordur ve hata olma olasılığı yüksektir. Bu nedenle muayenede çürük ve dolgulu dişlerin sayısı hesaplanır.⁽¹⁴¹⁾

dfs İndeksi

df indeksinin etkilenmiş yüzey sayısına göre hesaplanan şeklidir.⁽¹⁴¹⁾

2.4. Tükürük

2.4.1. Tükürüğün İçeriği ve Fonksiyonu

Tükürük, ağız içerisinde yer alan farklı salgı bezlerinin salgıları, yiyecek ve içecek artıkları, mikroorganizmalar ve oral epitelin deskuamasyonundan kaynaklanan hücrelerin oluşturduğu kompleks bir vücut sıvısıdır.^(107, 142)

Tükürüğün temel yapısının %99'unu su ve %1'ini organik ve inorganik bileşenler oluşturmaktadır. Organik bileşenlerini; lipidler, proteinler, karbonhidratlar, amilaz, lipaz, prolin, Ig A, Ig G, Ig M, NonIg aglütinin, beta kreatinin, laktoperoksidaz, laktoferrin ve hormonlar oluşturur. İnorganik bileşenlerini ise; bikarbonat (HCO_3), PO_4^{-3} , P, sodyum (Na), klor (Cl), potasyum (K), tiosiyanat (SCN) magnezyum (Mg), F ve Ca oluşturur.⁽¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾ Bu organik ve inorganik bileşenlerinin miktarları; kişiye, yaşa, cinsiyete, sistemik hastalıklara, kullanılan ilaçlara, beslenmeye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.⁽¹⁴⁶⁾

Tükürük; serömüköz içeriği sayesinde tüm oral kaviteyi kaplayıp iritanlara karşı koruyucu bariyer görevi göstermektedir. Ağızdaki plak içerisinde üretilen litik enzimler, çeşitli kimyasallar ve mukozayı irrite edebilecek fizyolojik çiğneme kuvvetlerine karşı tükürüğün mükemmel bir kayganlaştırıcı ve yüzey kaplayıcı özelliği de vardır.⁽¹⁴⁴⁾

Tükürüğün içerisinde yer alan prolinden zengin protein, Ca, PO_4^{-3} , statherin dişin remineralizasyonunu sağlarken, demineralizasyonu engelleyen Ca, PO_4^{-3} ve müsin bulunmaktadır. Prolinden zengin protein ve müsinler sayesinde kayganlık ve viskoelastiklik özelliği vardır. Bikarbonat, PO_4^{-3} ve proteinler ile tamponlama fonksiyonunu sağlar. Peroksidaz, laktoferrin, lizozim, histatin, müsin, aglütinin ile antibakteriyel; müsin, laktoferrin, peroksidaz ve immünglobulinler ile antiviral özellik kazanır. Tat almayı; su, protein, elektrolitler gerçekleştirir. Sindirime ise amilaz, lipaz ve proteaz ile katkıda bulunmaktadır (Tablo 2.7).⁽¹⁴⁷⁾

Tablo 2.7. Tükürüğün fonksiyonları⁽¹¹⁸⁾

A) Koruyucu fonksiyon	
Kayganlık	Müsin, su, prolin, glikoproteinler
Antimikrobiyal fonksiyon	Amilaz, lizozim, laktoferrin, laktoperoksidaz müsin, sistatin, histatin, prolin, glikoproteinler, salgısal IgA, statherin
Büyüme faktörleri	Epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming growth factor-alfa/beta (TGF- α/β), fibroblast growth factor (FGF), nerve growth factor (NGF)
Mukoza bütünlük	Müsin, elektrolit, su
Yıkama/temizlik	Su
Tamponlama	HCO ₃ , PO ₄ ⁻³ iyonları, proteinler
Remineralizasyon	Ca, PO ₄ ⁻³ , statherin aniyonik prolin
B. Konuşma ve gıda üzerine fonksiyonu	
Konuşma	Su, müsin
Lokma yapımı	Su, müsin
Sindirim	Amilaz, lipaz, proteaz, ribonükleaz, su, müsin
Tat alma	Su, gustin

2.4.2. Tükürük Akış Hızı

“Tükürük akış hızı”, tükürük bezleri tarafından birim zamanda üretilen, mililitre/dakika (ml/dk) veya gram/dakika (g/dk) olarak tanımlanan tükürük miktarıdır. Tükürük; tatlandırıcılar ve çiğneme gibi duyuşsal uyarınlarla salgılanan uyarılmış tükürük ve çeşitli uyarınlarla (yiyecek, çiğneme vb.) olmadan salgılanan uyarılmamış tükürük olarak sınıflandırılabilir.⁽¹⁴⁸⁾

Bireylerde tükürük akışının azalması, azalma miktarına bağlı olarak hiposalivasyon veya kserostomi olarak tanımlanır.

Tükürük akış hızını azaltan nedenler;

- tükürük bezi taşları,
- tükürük bezlerinin benign ve malign tümörleri, mikrobiyal infeksiyonları,
- bazı ilaçlar (antikolinergik, antihistaminik, antihipertansif, anti-parkinson, antiepileptik, sedatif, trankilizan, antidepresan grubu, kemoterapi ilaçları),
- radyoterapi ve radyoizotop tedavisi,
- amiloidozis,
- Bell’s palsy,
- kistik fibrozis,
- diyabet,
- graft-versus-host hastalığı,
- granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz),
- AIDS,

- romatoid artrit,
- son evre karaciğer hastalığı,
- malnütrisyon (anoreksia, bulimia, dehidratasyon),
- Sjögren sendromu,
- tiroid bezi hastalıkları ,
- psikolojik hastalıklardır.⁽¹⁴⁹⁾

Tükürük akış hızının azalmasına bağlı olarak; yutma, konuşma ve çiğneme güçlüğü, ağız kokusu, tat almada azalma, ağız florasının bozulması sonucu ortaya çıkan fırsatçı organizmaların artması, çürüklerin ve periodontal hastalıkların ortaya çıkması gibi komplikasyonlar görülmektedir.^(150, 151)

Hipersalivasyon, artmış tükürük salgı miktarıdır. Pityalizm veya sialore olarak da tanımlanan hipersalivasyon, fizyolojik veya patolojik nedenlerle olabilir.

Tükürük akışının artmasında;

- nöromusküler disfonksiyon (en sık nedeni),
- duyu/motor disfonksiyon,,
- bazı ilaçlar (parasempatomimetik, muskarinik agonist, antipsikotik, sedatif, kolinerjik grubu),
- dişlenme dönemleri,
- mukozal ülserasyonlar (aftöz ülserler),
- serebrovasküler olay,
- Parkinson hastalığı,
- gastroözofajiyal reflü,
- hiperhidrasyon,
- obstrüktif özofajit ve
- uyumsuz protezler yer almaktadır.

Ayrıca ışık, koku alma, sevilen bir yiyeceğin görülmesi veya düşünülmesi gibi psikolojik uyarılar, ağır metal zehirlenmeleri, bulantı-kusma, bağırsak parazitleri ve mekanik uyarılar (dental aletler gibi) da sekresyonun artmasına neden olmaktadır. Hipersalivasyonun şiddetli olduğu durumlarda, parsiyel veya total hava yolu obstrüksiyonuna oluşabilir. Aynı zamanda fungal ve bakteriyel infeksiyonlarla sonuçlanabilen perioral travmatik irritasyonlara da rastlanır.^(109, 152)

Tükürüğün çürük oluşma sürecinde asıl etkisi akış hızı ile olmaktadır.⁽¹⁵³⁾ Tükürük akış hızı, tükürüğün tamponlama ve klirens gibi karyostatik fonksiyonunu etkilediğinden dolayı, en önemli parametrelerden biri olarak kabul edilir. Yapılan çok sayıda çalışmada, çeşitli ilaçların (antihistaminikler, antihipertansifler, antidepresanlar vb.) kullanımından sonra, tıbbi durumları olan hastalar arasında (özellikle otoimmün hastalık olan Sjogren sendromu) ve baş, boyun radyoterapisi gören hastalarda düşük bir tükürük akış hızı ile ilişkili olarak yüksek çürük prevalansı, insidansı ve aktivitesi gözlenmiştir.^(147, 151, 154, 155) Tükürük akış hızı arttığında, Ca, P ve hidroksit (OH⁻) iyon konsantrasyonu da artış gösterir. Bu durum, dişleri demineralizasyondan koruyup, remineralizasyonun sağlanmasında önemlidir.⁽¹⁵⁶⁾

Uyarılmamış Tükürük Akış Hızı ve Hesaplanması

Uyarılmamış tükürük sekresyonu; %65 oranında submandibular bezden, %20 oranında parotis bezinden, %7 ila 8 oranında sublingual bezden ve %10'dan daha düşük miktarlarda ise çok sayıda bulunan minör tükürük bezlerinden sağlanmaktadır.⁽¹⁴⁴⁾ Uyarılmamış tükürük akış hızı miktarları Tablo 2.8'de gösterilmektedir.

Uyarılmamış tükürük akış hızının belirlenmesinde iki yöntem kullanılmaktadır.⁽¹⁵⁷⁾

1) Hastadan öne doğru eğilerek oturması, ağızda tükürüğü biriktirmesi ve 5 dakika boyunca dakikada bir kez olmak üzere bir kap içerisine tükürmesi istenir. Toplanan tükürük ml/dk olarak hesaplanır.

2) Ufak bir pamuk pelet steril presel ile tutularak dişlere temas etmeden ağız boşluğuna yerleştirilir ve tükürük iyice emdirilir. Bu pamuk pelet kap içerisine alınır ve bastırılarak emdiği tükürük sızdırılır. Uyarılmamış tükürük akış hızı ml/dk olarak hesaplanır.

Tablo 2.8. Uyarılmamış tükürük akış hızı⁽¹⁵⁷⁾

Hiposalivasyon	Düşük	Normal
<0.1 ml/dk	0.1-0.25 ml/dk arası	0.25-0.35 ml/dk arası

Uyarılmış Tükürük Akış Hızı ve Hesaplanması

Uyarılmış tükürük akış hızı, bir stimulan uygulanması (örn: parafinli sakız çiğnetilmesi) sonrasında elde edilen tükürük miktarının ml/dk olarak hesaplanmasıdır.⁽¹⁵⁷⁾ Uyarılmış tükürük sekresyonunun çoğunluğunu parotis bezi

sağlamaktadır.⁽¹⁴⁴⁾ Uyarılmış tükürük akış hızı miktarları Tablo 2.9'da gösterilmektedir.

Uyarılmış tükürük örneğinin toplanmasında iki yöntem kullanılmaktadır.⁽¹⁵⁷⁾

1) Hastaya parafin ya da şekersiz sakız çiğnetilir, oluşan ilk tükürüğün yutulması ve daha sonra 5 dakika boyunca her 30 sn'de bir kaba tükürmesi istenir. Toplanan tükürük ml/dk olarak hesaplanır.

2) Dilin laterodorsal yüzeyine %2'lik sitrik asit her 30 saniyede bir 2 dakika uygulandıktan sonra oluşan tükürüğü hastanın tükürmesi istenir ve ml/dak cinsinden hesaplanır.

Tablo 2.9. Uyarılmış tükürük akış hızı⁽¹⁵⁷⁾

Hiposalivasyon	Düşük	Normal
<0.7 ml/dk	0.7-1.0 ml/dk arası	1.0-3.0 ml/dk arası

2.4.3. Tükürük pH'sı

Tükürük pH'sı 6,5-7,5 arasında değişmektedir.⁽¹⁵⁸⁾ Tükürük ilk salgılandığında pH hafif asidiktir, fakat artan tükürük akışı ile birlikte HCO₃ seviyesi artacağından pH da yükselir.⁽¹⁵⁷⁾ Tükürük pH'sı kişiler arasında ve günün farklı saatlerinde değişiklik gösterebilir. Tükürük salgılanma miktarını takiben sabah ve gece saatlerinde tükürük pH'sı en düşük seviyelere ulaşır.

Diş yüzeyinde bulunan sıvının, hidroksiapatite göre doymamış olduğu ve mineden kalsiyum fosfatın ayrılmasına izin veren pH'ya kritik pH (5,5 ve bunun altı) değeri denir. Tükürük pH'sı, kritik pH'nın altına indiği zaman diş minesinde çözünmeler başlar. Bu da dişlerde çürük oluşumuna neden olmaktadır.⁽¹⁵⁷⁾

pH ölçümünde iki yöntem kullanılmaktadır.⁽¹⁵⁸⁾

1) İndikatör ile pH ölçümü; kullanılan en pratik yöntemdir. İyonize halde zayıf asitler yapıda olan indikatörler, pH'a bağlı olarak renk değiştirir.

2) Elektriksel yol ile pH ölçümü; pH metre kullanılarak yapılır. İçerisinde 1 mol (M) hidrojen klorür (HCl) emdirilmiş platin elektrot bulunur. Elektrik iletkenliği olan özel bir camdan yapılmıştır ve duvarları incedir. Cam elektrot ve standart kalomel birlikte bir hücre oluşturur. Bu hücrenin sabit ısıda elektromotiv kuvveti, cam elektrotun içinde bulunduğu solüsyonun hidrojen (H⁺) iyonu seviyesine bağlıdır.

2.4.4. Tükürük Tamponlama Kapasitesi

Tükürüğün önemli fonksiyonlarından birisi de ağızda meydana gelen organik asitlerin tamponlanması ve nötralize edilmesiyle dişleri çürüklere karşı korumaktır. Ortamdaki H^+ ve OH^- iyon konsantrasyonuna bağlı olarak gerçekleşen pH değişikliklerine karşı koyma gücüne, tamponlama kapasitesi denilmektedir.^(158, 159) Tamponlama kapasitesi, dokuları besin ve bakteri asitlerine karşı korumakta önemli göreve sahiptir. pH'nın 5,5 ve altına indiği durumlarda tamponlama elemanları görev alarak asitleri tamponlar ve pH'nın 6,0-7,5 seviyesinde kalmasını sağlar.⁽¹⁶⁰⁾

Tükürüğün tamponlama fonksiyonunu, karbonik asit, bikarbonat ve fosfatlar sağlamaktadır. Uyarılmış tükürükte, karbonik asit-bikarbonat tamponlama sistemi aktifken, uyarılmamış tükürükte fosfat tampon sistemi görev almaktadır. Bu sistemlere ilave olarak bir de protein tamponlama sistemi mevcuttur.⁽¹⁵⁷⁾ Proteinler, fizyolojik pH'nın üzerindeki ortamlarda tamponlama fonksiyonu gösteremezler. Ancak pH'nın 4-4,5'in altına indiği durumlarda tamponlama fonksiyonu gösterirler.^(144, 157)

Tamponlama kapasitesinin ölçümünde iki yöntem kullanılmaktadır.⁽¹⁵⁸⁾

1) Ericsson yöntemi; toplanan tükürüğün 1ml'si başka bir kaba alınır ve üzerine uyarılmış tükürükte 3ml 0.005N, uyarılmamış tükürükte 3ml 0.0033N HCl eklenir. Kaba hafifçe titreşim hareketi yaptırılarak karbondioksiti uzaklaştırılır. Örnekler 10-20 dakika bekletilip sürenin sonunda pH metre ve pH indikatörü aracılığıyla pH ölçümü yapılır.

2) "Dentobuff strip" yöntemi; bu yöntemde özel kitler kullanılır. Kitlerin içerisinde zayıf bir asit bulunan özel bölmeli kağıtlar mevcuttur. 1 mL uyarılmış tükürük kâğıdın özel bölmeli kısmında bekletilir. Renk ayırımına göre tükürük tamponlama kapasitesi belirlenir. Eğer renk sarımsı kahverengi ise $pH < 4,0$ düşük tamponlama kapasitesi, yeşil ise $pH < 4,5-5,5$ orta düzeyde tamponlama kapasitesi, mavimsi ise $pH > 6,0$ yüksek tamponlama kapasitesi vardır.

2.5. Oral Mikrobiyolojik Flora

2.5.1. Oral Streptokoklar

Ağız mikroflorasının büyük bir kısmını oluştururlar. Tükürükte %46, dilde %45, dişeti oluşunda %29 ve supragingival dental plakta %28 oranında bulunmaktadır.⁽¹⁶¹⁾

Oral Streptokoklar;

- Oval ya da küresel şekilli, 0,5-2 µ çapında
- Gram +
- Katalaz (-)
- Fakültatif anaerob, aerob
- Hareketsiz
- EPS (dekstran, levan) oluşturma kapasitesi olan
- Hidrojen peroksit oluşturarak diğer bakterileri inhibe eden bakterilerdir.⁽¹²⁰⁾

Streptokoklar 16S ribonükleik asit (RNA) sekanslarına göre pyojenik, anginosus, mitis, mutans, bovis ve salivarius gruplarına bölünmüştür. Ağızda bulunan başlıca streptokok türleri; *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguis* ve *S. mutans* gruplarıdır.⁽¹⁶²⁾ Oral streptokok türleri ve içerdikleri alt türlerden bazıları Tablo 2.10'da özetlenmiştir.^(120, 163)

Tablo 2.10. Oral Streptokoklar ve alt türlerinden bazıları

Mutans grup	Salivarius grup	Anginosus grup	Mitis grup	Sangius Grup
<i>S. mutans</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. sanguinis</i>
<i>S. sobrinus</i>	<i>S. vestibularis</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>S. sangius</i>	<i>S. parasanguinis</i>
<i>S. cricetus</i>	<i>S. infantarius</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>S. gordonii</i>	<i>S. gordonii</i>
<i>S. rattus</i>			<i>S. oralis</i>	
<i>S. ferrus</i>				
<i>S. macacei</i>				
<i>S. downei</i>				

Streptokokkus Mutans

İlk kez 1924 yılında, Clarke tarafından yapılan klinik çalışmalarda çürük lezyonundan *S. mutans* izole edilmiştir. Plağın yaşına ve diyetine bağlı olmaksızın dental mikrofloradaki en baskın mikroorganizma türüdür. Diş çürüğünün başlamasının ve ilerlemesinin temel sorumlusudur.^(161, 164, 165)

Fakültatif anaerop olup, üremesi için gerekli en ideal sıcaklık 37⁰ C'dir. Brathall tarafından 1970 senesinde, *S. mutans* suşları a, b, c, d serotipleri olarak sınıflandırılmış ve daha sonraki yıllarda f ve g serotipleri de eklenmiştir.⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁸⁾ C serotipi, çürük yapıcı bir bakteride olması gereken bütün özellikleri taşır ve insan mikroflorasının yaklaşık % 70-100'ünü oluşturur.⁽¹⁶⁹⁾

S. mutans'lar ağız içerisinde özellikle de diş yüzeyine yerleşirler. Dişin belirli bölgelerinde daha fazla bulunurlar. *S. mutans* kolonizasyonun ara yüzeylerde ve arka bölgelerde, ön bölgelerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Aktif çürüğü olan kişilerden alınan plak örneklerinde fazla sayıda *S. mutans* bulunmaktadır. *S. mutans* virulans faktörleri arasında, bakterinin asidogenezis, asidürik, asidofil özellikleri taşıması; glukan bağlayıcı proteinler, adezinler, duvarla ilişkili protein A, ekstrasellüler protein ve bakteriosin sentezi yapabilmesi yer alır.⁽¹⁷⁰⁾

S. mutans, suda çözünmeyen ekstrasellüler dekstranlar sentezleyerek bakterilerin diş yüzeyine tutunmasını sağlar ve diyet ile alınan sakkarozu laktik asite fermente ederek mine matriksinin çözünmesine neden olur. Glikozil transferaz enzimiyle sakkarozu glikoz ve fruktoza dönüştürür. Glikoz zincirleri glukan (dekstran), früktoz zincirleri ise fruktan (levan) olarak tanımlanır. Özellikle glukanlar yapışkan yapıda oldukları için dişler üzerine ve birbirlerine rahatlıkla yapışabilirler, plak geçirgenliğini değiştirerek karyojeniteyi artırırlar. Ayrıca tükürüğün tamponlayıcı ve koruyucu fonksiyonunu da etkilerler.^(100, 170)

2.5.2. Laktobasiller

- Gram (+), spor oluşturmayan
- Anaerob, fakültatif anaerob
- Katalaz (-)
- Rodlar zincir şeklinde olan
- Asidofilik, asidojenik olup laktik asit sentezi yapan
- Ragosa agarda üretilen
- Homofermenter veya heterofermenter özellikte olan bakterilerdir.

Diş yüzeyine afinitesi bulunmaz, bundan dolayı çürüğün başlamasından çok ilerlemesinde etkilidir. Fırsatçı bir mikroorganizma olup tek başına çürük sebebi değildir.^(120, 171)

Laktobasiller; çocukluk döneminin ilk yıllarında ortaya çıkar ve tükürükte, dil sırtında, mukoza zarlarında, sert damakta, diş plağında ve daha az sayıda olmak üzere diş yüzeyinde bulunur.⁽¹⁷¹⁾ Laktobasil türleri arasında çürükle en fazla ilişkili bulunan *L. acidophilus* ve *L. casei*'dir.⁽¹⁷²⁾ Laktobasil türlerinin bazıları Tablo 2.11'de özetlenmiştir.

Laktobasillerin hücre yüzeyinde, kristal yapıda, “S tabakası” denilen, protein bir tabaka bulunur ve bu yüzey bakteriye hidrofobik özellik sağlar. Laktobasiller çevresel değişikliklere uygun olarak yüzey hidrofobikliğini adapte edebilirler. Laktobasillerin en iyi bilinen karyojenik özelliği, asit oluşturarak ortamın pH’sını düşürmeleri ve bu düşük pH’lı ortamda hayatta kalabilme ve büyüebilmeleridir.^(171, 173) Ortam pH’sının aşırı düşmesi streptokokların üremesini durdurarak, laktobasillerin ön plana çıkmasını sağlar.^(158, 173)

Tablo 2.11. Laktobasil türleri⁽¹²⁰⁾

Laktobasil türleri
<i>L. salivarius</i>
<i>L. oris</i>
<i>L. gasseri</i>
<i>L. plantarum</i>
<i>L. rimae</i>
<i>L. casei</i>
<i>L. acidophilus</i>
<i>L. brevis</i>
<i>L. fermentum</i>
<i>L. ulii</i>

2.6. Hemofili Hastalarında Ağız-Diş Sağlığı

Hemofili hastaları hayatları boyunca değişik organ ve dokularda oluşan kanamalarla karşılaşır. Yapılan bir çalışmada FVIII eksikliği olan hastalarda kanama sıklığının %29,1 oranında olduğunu ve bunun %9’unun oral yapılardan kaynaklandığı bildirilmiştir.⁽¹³⁾ Ağız içerisindeki kanamalarda lokalizasyon bölgeleri, %60 oranında labial frenulum, % 23 oranında dil, %17 oranında bukkal mukoza, %0,5 oranında gingiva ve sert damakta görülmektedir.^(9, 13)

Ağız boşluğunda travmatik yaralanmalar, bebek ve çocuklarda oldukça yaygın izlenmektedir. Hemofili tanılı hastada, oral kanama atakları faktör konsantreleri ile kolayca kontrol altına alınır. Tanı konulmamış hastalarda ise, oral kanama atakları hastanın diş hekimine başvurmasına neden olabilir. Diş hekimi bu kanama bozukluğu olan kişilerin teşhisinde önemli bir rol oynayabilir. Tüm hemofili hastalarının %14’ünün ve hafif tip hemofili hastalarının %30’unun ilk teşhisleri ciddi ağız içi kanamaların oluşmasından sonra konulmuştur.⁽⁹⁾

Ağız içerisindeki damarlanmanın deridekinden daha fazla olması ve fizyolojik olarak önemli fibrinolitik aktivite göstermesi nedeniyle hemofili hastalarında ağız içinde daha fazla kanama riski ortaya çıkmaktadır.⁽¹²⁾ Diş fırçalama, gıda sıkışması veya periodontal hastalık sırasında dişetin daha ince bölgelerinde genişlemiş kılcal damar sayısı sebebiyle, spontan kanama atakları oluşabilir.⁽¹¹⁾ Ağız içerisinde kanama oluşturma korkusu nedeniyle, bazı hastalar ağız hijyeni bakımını ihmal etmektedirler ve bunun sonucunda dişetlerindeki spontan kanamalar artmaktadır. Bu durum kısır bir döngü haline gelmektedir.⁽¹³⁾

Hemofili hastalarını etkileyen iki temel dental problem, popülasyonun geri kalanında olduğu gibi, diş çürüğü ve diş eti iltihabı/periodontitistir. Hemofili hastaları kanama ataklarından korkup, günlük koruyucu önlemleri almadıkları için, diş çürüğü, gingivitis, periodontitis ve alveolar kemik kaybı için risk faktörlerine sahiptirler.^(10, 11)

Marjinal periodonsiyumun, gingivitis ve periodontitis gibi inflamatuvar hastalıkları, dünya çapında en yaygın hastalıklardan biridir. Otuz beş yaşın üzerindeki insanların yaklaşık %80-90'ı etkilenmiştir. Hemofili hastalarında kontrol grubuna göre GI değerleri ve alveolar kemik kaybının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁷⁴⁾

Alveolar kemik kaybının radyolojik değerlendirmesine dayanan orta ve ileri periodontitis vakaları, hemofili hastalarında (%80), sağlıklı kontrollerle (%48) karşılaştırıldığında daha yaygındır.⁽¹⁷⁴⁾ Aynı şekilde, hemofilili çocukların GI değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha kötü bulunmuştur.⁽¹⁷⁵⁾

Yapılan çalışmalarda hemofili hastalarının sağlıklı yaşlılarına göre daha az kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu gösterilmiştir.^(176, 177) Azalmış kemik mineral yoğunluğu periodontitis için muhtemel bir risk faktörüdür.⁽¹⁷⁸⁾

2.7. Hemofili Hastalarında Dental Yaklaşım

Hemofili hastaları dental tedavileri sırasında veya sonrasında kanama riski ile ilgili olarak endişe duyarlar. Bunun yanında, diş hekimlerinin hastalıklarının durumunu ve yönetimiyle ilgili bilgileri olup olmadığı konusunda kaygı duyarlar. Sonuç olarak, hastalar ağırlı ve kapsamlı tedavi ihtiyaçları olana kadar diş tedavisinden kaçınabilirler. Bu durum hastalarda diş çürüğü insidansının ve periodontal hastalığın

daha yüksek olmasına neden olabilir.⁽¹⁷⁹⁾ Aynı zamanda kanama korkusu nedeniyle etkili fırçalama yapılmaması da hastaların çürük insidansının yüksek olmasına ve kötü ağız hijyenine neden olabilir.⁽¹⁸⁰⁾

Hemofili hastalarında stresin spontan kanamaya neden olabileceği bildirilmiştir ve diş hekimleri diş tedavisi ile ilişkili strese bağlı olarak kanama olabileceği konusunda dikkatli olmalıdırlar.⁽¹⁷⁹⁾

Tedaviden önce hemofili tipini, geçmiş kanama ataklarını, bu atakların ciddiyetini ve yerini belirlemek için kapsamlı bir tıbbi anamnez alınması gerekir. Yapılacak dental tedaviler için gereken replasman tedavisini belirlemek için hastanın hematoloğuyla konsültasyon yapılması önemlidir.⁽¹⁸¹⁾

2.7.1. Hemofili Hastalarında Koruyucu Diş Hekimliği

Koruyucu diş hekimliği; diş fırçalama, diş ipi kullanımı, F uygulaması, diyet ve düzenli diş hekimi kontrollerini kapsamaktadır.⁽¹⁸²⁾

Hemofilili çocukların F içeren diş macunlarıyla dişlerini günde 2 kez fırçalaması önerilmektedir. Diş fırçası orta yumuşaklıkta kıllara sahip olmalıdır. Çünkü sert kıllı fırçalar dişlerde aşınmalara yol açabilirken, yumuşak kıllı fırçalar ise plak çıkarmak için yetersizdir. Diş çürüğü ve periodontal hastalık oluşumunu önlemek için diş ipi, arayüz fırçaları da kullanılmalıdır.⁽¹⁸²⁾ Fırçalama ve diş ipi kullanımı düzenli yapıldığında daha sıkı, daha sağlıklı bir diş eti elde edilir ve böylece spontan dişeti kanama atakları azalır.⁽¹⁸¹⁾

Su kaynağı 1 ppm'den az F içeriğine sahip olan yerlerde, F takviyeleri kullanılabilir.⁽¹⁸²⁾

Ağız boşluğu pH'sının kritik pH 5,5 seviyesinin altına inmesini engellemek için, yüksek şeker veya asit içeriği olan yiyecek ve içeceklerin tüketiminin ara öğünlerde olmaması önerilir. Yiyecek ve içeceklerde şekere alternatif olarak aspartam, sorbitol, asesülfamat gibi yapay tatlandırıcılar kullanılabilir.⁽¹⁸²⁾

Koruyucu önlemlerin alınması ağız bakımının önemli bir bileşenidir. Koruyucu tedaviler sayesinde tedavi ihtiyacı ve acil tedavilerin sayısı azalacaktır.⁽¹⁸²⁾

2.7.2. Hemofili Hastalarında Anestezi ve Ağrı Kontrolü

Diş ağrısı genellikle parasetamol gibi hafif bir analjezik ile kontrol edilebilir. Aspirin, trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle kullanılmamalıdır. Herhangi bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı, trombosit agregasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle hastanın hematoloğu ile konsülte edilmelidir.

Vazokonstriktörlü lokal anestetikler ek lokal hemostaz sağlayabilmesine rağmen, kullanılan lokal anestetik ajan türü ile ilgili herhangi bir kısıtlama yoktur. Anesteziğin etkisi geçene kadar hastalara ve ebeveynlerine lokal oral travmanın riskleri hakkında tavsiyelerde bulunulmalıdır. Bukkal infiltrasyon, intrapapiller, intraligamental anestezi faktör replasmanına gerek olmadan yapılabilir. Mandibular blok anestezisi, retromolar veya pterygoid boşlukta hematoma oluşabilmesi nedeniyle, potansiyel hava yolu tıkanması ile birlikte kaslarda kanama riski oluşturduğundan dolayı uygun replasman tedavisi ile pıhtılaşma faktörü seviyelerini %20-30'a yükselttikten sonra yapılmalıdır. Mandibular blok yerine intraligamental veya interosseöz anestezi tekniği düşünülmelidir. Lingual infiltrasyon anestesisinde, enjeksiyon alanı zengin kan damarlarına sahip bir alan olduğu ve iğne kemiğe bitişik olmadığından uygun faktör replasmanı gerektirebilir. Bir kanama durumunda önemli bir hava yolu tıkanıklığı riski vardır.^(182, 183)

Enjeksiyon yavaş bir şekilde yapılmalı ve ardından enjeksiyon bölgesine 3 ila 4 dakika boyunca lokal basınç uygulanmalıdır.⁽¹⁸⁴⁾

2.7.3. Hemofili Hastalarında Oral Cerrahi

Basit bir diş çekimi dahil olmak üzere tüm cerrahi tedaviler kanama, aşırı morarma veya hematoma oluşum riskini en aza indirmek üzerine planlanmalıdır.⁽¹⁸²⁾ Tedaviye başlamadan önce hastanın hematoloğuna gerekli faktör seviyeleri ve replasman tedavisi, cerrahi tipi ve sistemik hemostatik gereksinimi hakkında danışılmalıdır.⁽¹⁰⁷⁾

Herhangi bir cerrahi prosedürden önce dişetleri mümkün olduğunca sağlıklı olmalıdır. Bu nedenle lokal enfeksiyonlar ve diş taşları varsa, işlemden önce bunların tedavisi yapılmalıdır. Ayrıca bakteri plakları uzaklaştırılmalı ve klorheksidin gibi antibakteriyel gargaralar düzenli kullanılmalıdır.

Cerrahi işlemler mümkün olduğunca atravmatik olarak gerçekleştirilmeli, intraoperatif ve postoperatif kanamayı en aza indirmek için ek önlemler alınmalıdır. Diş

çekimlerinde plazma FVIII düzeyinin %50-75 arasında olması istenir. FVIII konsantreleri sadece 8-14 saat etki ettiğinden dolayı büyük operasyonlarda günde 2 defa, ihtiyaca göre 1, 3 veya 7 güne kadar kullanılmalıdır. Antifibrinolitik ajan kullanımıyla FVIII ihtiyacı önemli ölçüde azaltılabilir.⁽¹⁸⁵⁾ Bu amaçla cerrahi işlemden bir gün önce traneksamik asit (olağan yetişkin dozu günde üç kez 1 g) ve EACA (günde dört kez 50 mg / kg) gibi antifibrinolitik ajan kullanımına başlanır ve toplam 7 gün kullanılır.⁽¹⁸²⁾

Tedavi sırasında ve sonrasında oluşan kanamanın durdurulması için tampon basısı uygulanmalı, yara kenarları süturlar yardımı ile yaklaştırılmalı, işlem sonrasında soğuk uygulaması önerilmelidir. Lokal olarak uygulanan traneksamik asit, oksidize selüloz, jelatin süngerler ve fibrin yapıştırıcılar kanamanın durdurulmasında oldukça etkilidir ve replasman tedavi gereksinimini azaltırlar.⁽¹⁸⁰⁾

Sürmüş daimi dişler ve çok köklü süt dişlerinin basit çekiminde işlemden bir saat önce %30-40 faktör replasmanı gerekmektedir. Antifibrinolitik terapi işlemden hemen önce veya işlemi takiben başlamalıdır.

Düşme zamanı gelmiş süt dişlerinin değişmesi, kanama açısından bir risk taşımaz veya faktör tedavisi gerektirmez. Bu durumlarda oluşan kanama genellikle birkaç dakika boyunca doğrudan parmak ve gazlı bez basısı ile kontrol altına alınabilir. Kanama durdurucu ajanların topikal uygulaması lokal hemostazda yardımcı olabilir. Sürekli yavaş kanama varsa, antifibrinolitik tedavi başlatılabilir.⁽¹⁰⁷⁾

Cerrahi işlemler sonrasında hastalar gözlemlenmelidir. Hafif kanaması olan hastalar için birkaç saat gözlem yeterliyken, daha şiddetli kanaması olan veya hemostatik ajanlara rağmen uzun süreli kanama öyküsü olanlar hastanede bir gece gözetim altında tutulması gerekebilir.⁽¹⁸²⁾

İşlemden sonra hastaya sigara içmemesi, sıvı diyetle beslenmesi önerilmelidir. Hastaya antibiyotik, analjezik ve antibakteriyel gargaralar reçete edilir. Tuzlu su gargaraları işlemden bir gün sonra başlatılmalı ve 5 ila 7 gün veya yara iyileşene kadar kullanılmalıdır. İşlemlerden sonra yutma, nefes alma veya konuşma ve/veya uzun süreli kanama oluşursa, hematolog acilen bilgilendirilmelidir.^(1, 182)

2.7.4. Hemofili Hastalarında Periodontal Tedavi

Sağlıklı periodonsiyumun korunması, diş kaybı ve kanamayı önlemek için önemlidir.⁽¹⁸²⁾ Çok fazla diş taşı olan ve küretaj gerektiren hastalarda öncelikle oral hijyen eğitimleri ile birlikte supragingival diş taşı temizliği yapılmalıdır. Dişetindeki ödemin ve hipereminin azalması için doku 7-14 gün iyileşmeye bırakılmalıdır. Eğer subgingival küretaj planlanıyorsa, oluşacak kanama miktarına ve faktör eksikliğinin şiddetine göre replasman tedavisi planlanabilir.⁽¹⁰⁷⁾ Periodontal problemleri kontrol altına almak için hastaya klorheksidin glukonat gargarası önerilebilir. Başlangıç enflamasyonunu engellemek için antibiyotik yazılabilir, fakat iyileşmede en önemli faktör hastanın ağız hijyenine dikkat etmesidir.⁽¹⁸²⁾

Kanama bozukluğu olan hastalarda periodontal cerrahi, her zaman önemli kanama riski taşıyan yüksek riskli bir prosedür olarak kabul edilmelidir.⁽¹⁸²⁾ Periodontal cerrahi gerekliyse, %50-75 seviyesine kadar replasman tedavisi yapılması gerekir.⁽¹⁸⁶⁾

2.7.5. Hemofili Hastalarında Restoratif Tedavi

Restoratif tedaviler, mukozayı korumak için özen gösterilmesi şartıyla rutin olarak yapılabilir.⁽¹⁸²⁾ Tedavi sırasında rubber dam kullanımı önerilir. Rubber dam kullanımıyla hem opere edilen alan hem de yanaklar, dudaklar ve dil korunur. Buradaki yumuşak dokular yüksek oranda damarlıdır ve yanıklıkla kesilmesi durumunda kanamanın durdurulmasıyla alakalı ciddi problemler yaşanır.⁽¹⁰⁷⁾

Geleneksel olarak şeffaf bant ve matriksler kullanılabilir. Matris bandı ve kama dokularda travmaya neden olmayacak şekilde nazikçe yerleştirilmeli ve kullanılmalıdır.⁽¹¹²⁾ Eğer kanama oluşursa bu lokal önlemlerle veya topikal ajanlarla kontrol altına alınabilir.⁽¹⁸²⁾

Tedavi için faktör replasmanı gerekliyse, bütün restoratif tedaviler tek bir randevuda bitirmeye çalışılmalıdır. Burada amaç infüzyon sayısını azaltmaktır. Pamuk rulolar, çıkarılmadan önce ıslatılmazsa mukozal kanamaya neden olabilir. Pit ve fissür örtücüler non invaziv bir tedavi prosedürüdür ve kapsamlı restoratif diş hekimliği ihtiyacını azaltır. Yüksek hızlı aspiratörler ve tükürük emiciler hematomlara neden olabilir. Tükürük emici tarafından oluşturulan travma, ağız tabanına bir gazlı bez koyularak en aza indirilebilir.⁽¹⁸⁶⁾

2.7.6. Hemofili Hastalarında Endodontik Tedavi

Endodontik tedavi genellikle düşük risklidir. Tedavi sırasında, kök kanal çalışma uzunluğu dikkatlice ölçülmeli ve kanal şekillendirme sırasında apekten dışarı çıkılmamalıdır. Kanalda kanama olması, kanal içerisinde kalan pulpa dokusunun bir göstergesidir. Kanamayı kontrol etmek için, sodyum hipoklorit ile bol irrigasyon yapılmalı, ardından kalsiyum hidroksit kullanılmalıdır. Formaldehit türevi maddeler, kanamanın sürekli olduğu durumlarda veya pulpektomi tedavisinden önce de kullanılabilir.⁽¹⁸²⁾ Yumuşak dokuya zarar verme olasılığından dolayı intraoral radyografiler alınırken dikkatli olunmalıdır.⁽¹⁰⁷⁾

2.7.7. Hemofili Hastalarında Ortodontik Tedavi

Ortodontik problemin erken anlaşılması, kompleks ortodontik tedavi ihtiyacını azaltacağından dolayı önemlidir. Sabit ve hareketli ortodontik tedaviler, düzenli kontrol ve ağız hijyen bakımı ile birlikte uygulanabilir.⁽¹⁸²⁾ Tedavi sırasında bantlar yerleştirilirken, keskin, çıkıntılı kenarlar uzaklaştırılmalı ve mukozaya zarar vermemek için dikkatli çalışılmalıdır. Kazara gingivada oluşan küçük çizik ve kesiklere 5 dakika baskı uygulandığında kanama genellikle kesilecektir. Dişetiyle teması azaltmak için önceden hazırlanmış bant ve braketlerin diş direk yapıştırılması önerilir.⁽¹⁰⁷⁾ Braketler yerleştirildikten sonra ortodontik mum kullanımı doku travmasını ortadan kaldırmak için yararlı olabilir. Mukozal tahriş ve dişetini sıkıştırma riskinden dolayı ortodontik ark tellerini sabitlemek için metal ligatürler yerine elastomerik modüller kullanılmalıdır.⁽¹⁸⁷⁾

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamızın çalışma grubu, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda hemofili teşhisi ile tedavisi ve takibi devam eden, yaşları 4-17 arası değişen erkek hastalardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise, Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği'ne genel ağız-diş muayenesi ve tedavisi için başvuran, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, yaşları 6-15 arası değişen sağlıklı erkek çocuklardan oluşturulmuştur.

3.1. Etik Kurul Onayı ve Gerekli Resmi İzinler

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 05.12.2018 tarih ve 845 numaralı kararı ile etik açıdan onaylanmıştır (Ek 1). Çalışmaya katılan hastalara ve ebeveynlerine yapılacak olan çalışma ayrıntılı bir şekilde anlatıldıktan sonra "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile onamları alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışma grubuna dahil edilme kriterleri:

- Hemofili teşhisi konulmuş olması
- Yaşları 4-17 arası değişmesi
- Hemofili dışında başka sistemik hastalığının bulunmaması
- Son 3 ay içinde sistemik antibiyotik ve benzeri herhangi bir ilaç (antidepresanlar, psikiyatrik ilaçlar) kullanmamış olması
- Sigara kullanmaması

Çalışma grubuna dahil edilmeme kriterleri:

- Hemofili dışında başka bir sistemik hastalığının bulunması
- Son 3 ay içinde sistemik antibiyotik veya herhangi bir ilaç kullanmış olması (antidepresanlar, psikiyatrik ilaçlar)
- Sigara kullanması

Başlangıçta çalışma grubuna dahil edilen hastaların hemofili tipine ve şiddetine göre dağılımı Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemofili tipine göre dağılımı

GRUP	Toplam
Grup 1 (Hemofili A)	33
Grup 2 (Hemofili B)	10

Tablo 3.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemofili şiddetine göre dağılımı

GRUP	Toplam
Grup 1 (Ağır hemofili)	31
Grup 2 (Orta hemofili)	9
Grup 3 (Hafif hemofili)	3

3.3. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Kontrol grubu seçimi:

- Sistemik olarak sağlıklı olan
- Son 1 ay içinde sistemik antibiyotik veya herhangi bir ilaç kullanmamış olan
- Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı Kliniğine rutin muayene ve tedavi için başvuran
- Sigara kullanmayan hastalar dahil edilmiştir.

3.4. Klinik İncelemeler ve Araştırmacının Aynı Ölçümü Tekrarlayabilme Güvenilirliği

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan hastaların tamamının oral muayene ve değerlendirmeleri standardizasyonun sağlanması için tek bir araştırmacı (K.Y.) tarafından yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce, Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı kliniğine ağız-diş muayenesi ve tedavisi için başvuran hastalar arasından rastgele seçilen, yaşları 5-15 arası değişen, toplam 14 erkek hastada, çalışma kapsamında yapılacak olan klinik ve mikrobiyolojik ölçümler birkaç gün arayla aynı araştırmacı tarafından tekrarlanarak değerlendirilmiştir. Yapılan ölçümler arası farklılıklar ICC “Intra-class correlation coefficient” istatistiği ile incelenmiş ve korelasyon katsayısı 0,913 olarak hesaplanmıştır. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.001$) bulunmuş olup, araştırmacının çalışmada kullanılacak olan ölçümleri tekrarlayabilme oranının yüksek olduğu kaydedilmiştir.

3.5. Ağız içi Muayenelerin yapılması

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların anamnez bilgilerinin alınması ve klinik muayeneleri, Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı kliniğinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1). Muayene yapıldıktan sonra, çalışmaya dahil edilen her çocuğa ve ebeveynine ağız sağlığı durumu ile ilgili bilgilendirme yapılmış ve oral hijyen eğitimi verilmiştir.



Şekil 3.1. Hastaların muayenelerinin yapılması

3.5.1. Diş Çürüğü Skorlarının Belirlenmesi

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

dft indeksi: Süt dişlerindeki çürük ve dolgulu diş sayılarının toplamı ile hesaplanır.

DMFT veya dft hesaplamasında; konjenital eksik dişler, sürmemiş dişler, süpernümerer dişler, çürük harici bir sebeple kaybedilmiş dişler, çürük harici sebeplerle dolgu yapılmış dişler, normal fizyolojik zamanında düşmüş süt dişleri, daimi dentisyonda bulunan persiste süt dişleri değerlendirilmeye dahil edilmemiştir.⁽¹⁴¹⁾

3.5.2. Oral hijyen değerlendirme yöntemi

Oral hijyenin değerlendirilmesinde, tüm anterior ve posterior dişlerin temsilcisi kabul edilen altı indeks diş üzerinden OHI kullanılmıştır. Bu dişler 16, 26, 11, 31, 36, 46

numaralı dişlerdir ve 16-26-11-31 numaralı dişlerin fasiyal yüzeyleri ile 36-46 numaralı dişlerin lingual yüzeyleri değerlendirilmiştir. Henüz daimi azı dişleri sürmemiş olan hastalarda komşu 2. süt azı dişler indekse dahil edilmiştir.

3.5.3. GI Değerlendirme Yöntemi

Diş etindeki inflamasyonun derecesini değerlendirmek için çalışmamızda Silness & Løe GI'i kullanılmıştır (Tablo 3.3).⁽¹⁸⁸⁾

Tablo 3.3. GI değerleri

0: Sağlıklı dişeti
1: Hafif iltihap, minimal renk değişikliği ve ödem varlığı, ancak 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.

3.5.4. OHI Değerlendirme Yöntemi

OHI Değerlendirmesinde, 0-3 arası bir skala kullanılmıştır. PI (Tablo 3.4) ve diş taşı indeksleri (Tablo 3.5) belirlendikten sonra basitleştirilmiş OHI hesaplanmıştır. OHI değerleri Tablo 3.6'da gösterilmiştir.⁽¹⁸⁹⁾

Tablo 3.4. PI değerleri

0: Plak yok.
1: Diş yüzeyinin 1/3'ünden az plak var.
2: Diş yüzeyinin 1/3'ünden fazla 2/3'ünden az plak var.
3: Diş yüzeyinin 2/3'ünden fazla plak var.

Tablo 3.5. Diş taşı değerlendirme indeksi

0: Diş taşı yok
1: Diş yüzeyinin 1/3'ünden az diş taşı var.
2: Diş yüzeyinin 1/3'ünden fazla 2/3'ünden az supragingival diş taşı, servikalde bölgesel subgingival diştaşı bulunur.
3: Diş yüzeyinin 2/3'ünden fazla supragingival diş taşı ve servikalde bant şeklinde subgingival diş taşı bulunur.

Tablo 3.6. OHI değerleri

0.0-1.2 arası, klinik olarak iyi

1.3-3.0 arası, klinik olarak orta

3.1-6.0 arası, klinik olarak kötü

3.6. Tükürük Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tükürük örnekleri, hastalar kahvaltı yaptıktan en az 2 saat sonra, 9-11 saatleri arasında ve su ile ağızlarını çalkaladıktan sonra toplanmıştır.

Tükürük toplama işlemi, genel klinik ortamından izole edilmiş bir bölümdeki aynı dental ünitede, hasta dik bir pozisyonda iken gerçekleştirilmiştir.

3.6.1. Uyarılmış Tükürük Akış Hızı

Uyarılmış tükürük örneği için parafin sakız hastaya verilip 2 dakika çiğnetildikten ve biriken ilk tükürük yutturulduktan sonra, 5 dakika boyunca steril bir kaba belirli aralıklarla tükürmesi söylenilmiş ve toplanan tükürük ml/dk cinsinden hesaplanmıştır. Toplanan tükürüğün dakikadaki miktarı, tükürük akış hızı olarak hesaplanmıştır. Tükürük örneği, üzerinde hastanın adı soyadı ve tarih yazan steril bir kaptaki saklanmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Test kitleri

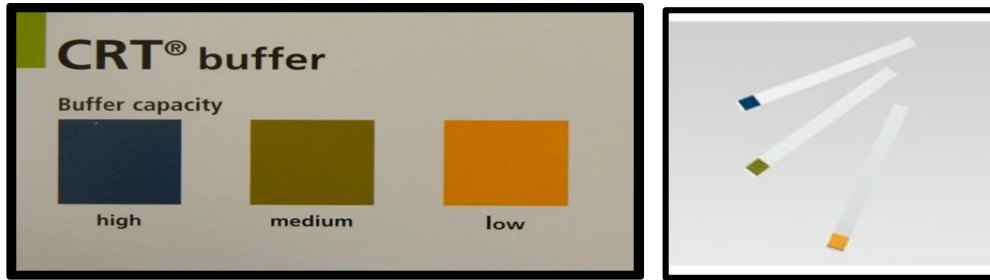
Uyarılmış ve uyarılmamış tükürük akış hızı değerleri (ml/dk) tablo 3.7'de verilmiştir.⁽¹⁵⁸⁾

Tablo 3.7. Uyarılmış ve uyarılmamış tükürük akış hızı değerleri (ml/dk)

	Normal	Düşük	Çok düşük	Kserostomi
Uyarılmış	>1,0	0,7-1,0	<0,7	<0,1
Uyarılmamış	>0,25	0,1-0,25	<0,1	

3.6.2. Tükürük Tamponlama Kapasitesi Değerlendirme Yöntemi

Tükürük tamponlama kapasitesinin ölçülmesinde CRT Buffer (CRT Buffer Refill-Ivoclar Vivadent-Liechtenstein) kiti kullanılmıştır. Bu kitin içerisinde zayıf asit içeren özel bölmeli kağıtlar vardır. Kağıdın sarı bölmeli kısmına 1 mL uyarılmış tükürük aktarılmış ve 5 dakika bekletilmiştir. Renk ayırımına göre tükürük tamponlama kapasitesi hakkında yorum yapılmıştır (Şekil 3.3). Eğer renk sarımsı kahverengi ise (pH<4,0) düşük tamponlama kapasitesi, yeşil ise (pH<4,5-5,5) orta düzeyde tamponlama kapasitesi, mavimsi ise (pH>6) yüksek tamponlama kapasitesine sahip olduğu söylenebilmektedir.



Şekil 3.3. Tükürük tamponlama çubuklarının renk skalası

3.6.3. Tükürük Mikrobiyolojik Analiz Yöntemi

Tükürükteki *S. mutans* ve laktobasil miktarlarının belirlenmesi CRT® Bacteria (Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein) test kitleri kullanılmıştır. (Şekil 3.4)

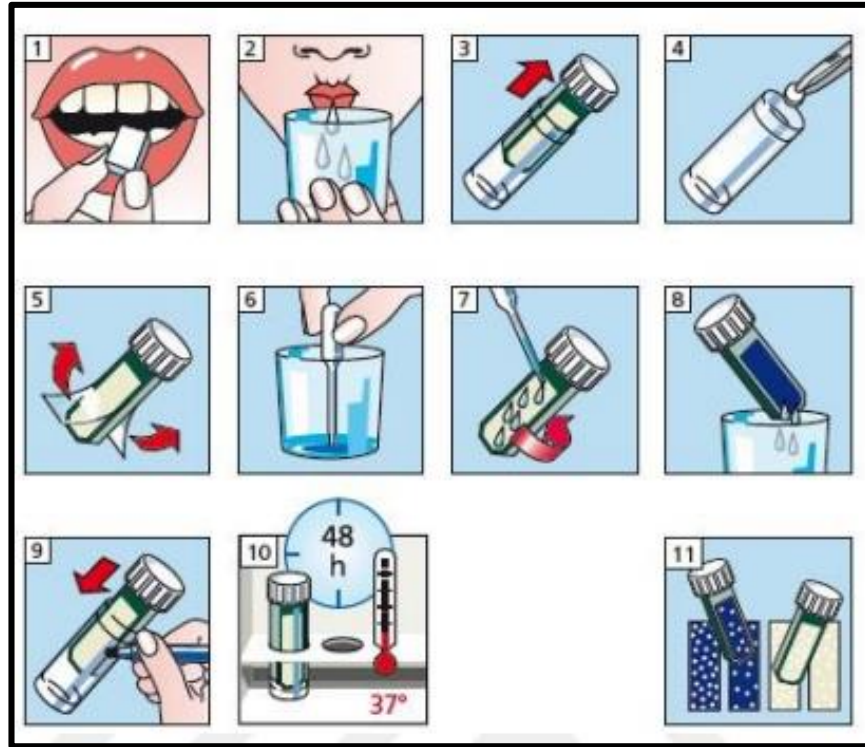


Şekil 3.4. CRT Bacteria test kiti

Steril kapların içerisinde toplanan tükürük örnekleri, bir yüzü *S. mutans* bir yüzü laktobasil için seçici besiyeri olan test kitlerine (CRT Bacteria Refill-Ivoclar Vivadent-Liechtenstein) bir aplikatör yardımıyla kuru alan kalmayacak şekilde homojen olarak yaydırılmıştır (Şekil 3.5).⁽¹⁹⁰⁾ Sodyum bikarbonat (NaHCO_3) tableti CRT kitinin içerisine yerleştirilmiştir. Yerleştirilen NaHCO_3 tablet kit içerisinde nem ile temas ettiğinde CO_2 salınmaya başlar ve böylelikle bakteri üremesi için elverişli bir ortam sağlanır. Üretici firmanın kullanım talimatı Şekil 3.6'da gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Toplanan tükürük örneklerinin aplikatör yardımıyla test kitlerine uygulanması



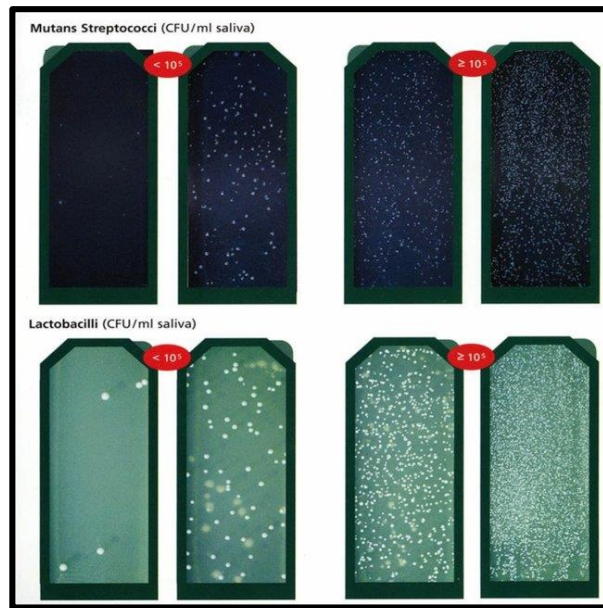
Şekil 3.6. Üretici firmanın kullanım talimatı

Hazırlanan kitler, daha önceden 37°C'ye ayarlanan etüve (NÜVE EN 300, Türkiye) yerleştirilip 48 saat bekletilmiştir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Kitlerin etüve saklanması

S. mutans ve laktobasillerin yoğunluğu üretici firmanın hazırlamış olduğu tabloya göre değerlendirilmiştir (Şekil 3.8). Yapılan değerlendirmelerde, milimetredeki koloni sayısı 1×10^5 cfu/ml'den küçük değerler az yoğun, 1×10^5 cfu/ml eşit değerler yoğun ve 1×10^5 cfu/ml'den büyük değerler ise çok yoğun olarak kabul edilerek elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucu, 1×10^5 cfu/ml'den küçük modeller çürük riski düşük, 1×10^5 cfu/ml'ye eşit veya daha büyük modeller ise çürük riski yüksek olarak belirlenmiştir.

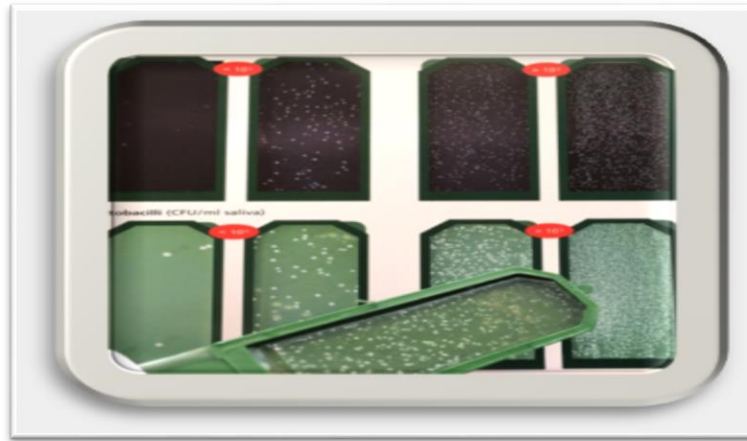


Şekil 3.8. *S. mutans* ve laktobasil değerlendirilmesinin yapıldığı tablo

S. mutans, mavi agar üzerinde çapı 1mm'den küçük olan olan mavi koloniler halinde izlenirken (Şekil 3.9), laktobasiller ise şeffaf agar üzerinde beyaz koloniler olarak izlenmiştir (Şekil 3.10).



Şekil 3.9. CRT bacteria kitinin *S. mutans* bakterisi ekilen mavi agar yüzü



Şekil 3.10. CRT bacteria kitinin laktobasil bakterisi ekilen şeffaf agar yüzü

3.7. Çalışmanın Planı

Hastaların ilk seansta OHI, PI, GI'lerine bakılmış, DMFT/dmft değerleri hesaplanmış ve uyarılmış tükürük örnekleri toplanmıştır. Toplanan örneklerin akış hızı ve tamponlama kapasiteleri bakıldıktan sonra, kitlerde *S. mutans* ve laktobasil yoğunluğu değerlendirilmiştir.

Yapılan değerlendirmelerinin ardından hastalara ve ebeveynlerine oral hijyen eğitimleri verilmiş, F'lu diş macunu ile dişlerini fırçalaması öğütlenmiş, %5 NaF ve ksilitol içeren vernik jel (ProShield, President Dental, Germany) uygulanmıştır. Tedavi planlaması yapılan hastaların, tedavi işlemleri ilgili kliniklerde yapılmıştır.

Altı ay sonra kontrole çağrılan hastaların; OHI, PI, GI, DMFT/dmft değerleri ve uyarılmış tükürük akış hızı ve tükürük tamponlama kapasitesi, *S. mutans* ve laktobasil sayıları tekrar değerlendirilmiştir.

Çalışma grubundan başlangıçta ve altıncı ayda elde edilen sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

3.8. Sonuçların İstatistiksel Analizi

Elde edilen veriler SPSS paket programına (SPSS 18.00 for Windows, Chicago, IL, ABD) girilerek, tanımlayıcı istatistikler (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma vb.), güvenilirlik analizi (ICC “Intra-class correlation coefficient” istatistiği) ve karşılaştırma testleri gerçekleştirilmiştir.

Nicel (kantitatif) verilerin karşılaştırmasında, parametrik koşulların sağlanması (Levene’s Test) durumunda “Student T” testi, grupların tekrarlayan ölçümlerinde tek yönlü varyans analizi ve alt grup karşılaştırmalarında ise Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Parametrik koşulların sağlanamadığı durumlarda, nitel (kalitatif) verilerin incelenmesinde ve grupların karşılaştırılmasında, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, Wilcoxon ve ki kare (χ^2) testleri kullanılmıştır.

Sonuçlar %95’lik güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

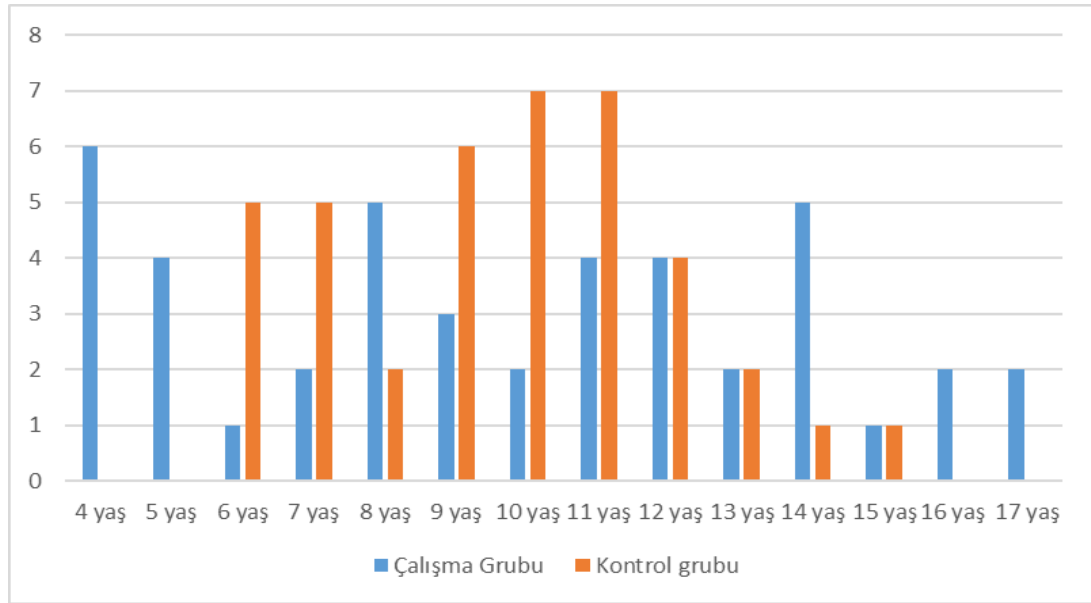
4. BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen verilerin değerlendirilmeleri üç bölümde ele alınmıştır.

Bölüm I; çalışma grubunun başlangıç değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması, **Bölüm II;** çalışma grubunun 6.ay değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve **Bölüm III;** çalışma grubunun başlangıç ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması şeklinde gerçekleştirilmiştir.

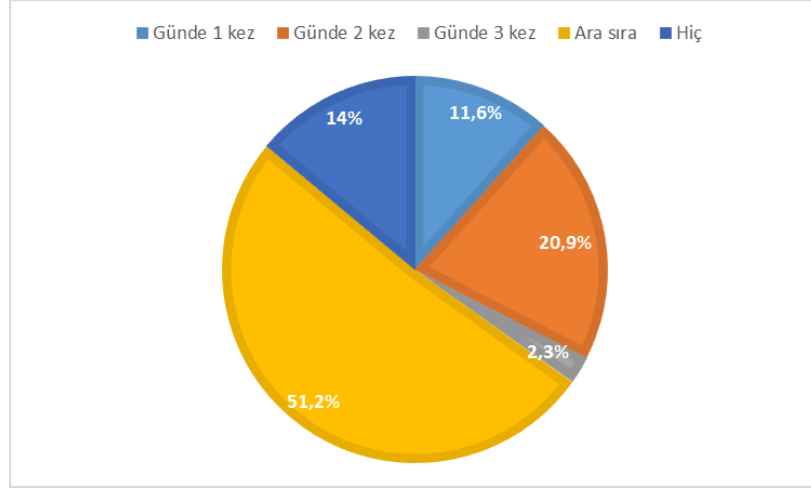
4.1. Bölüm I: Çalışma Grubunun Başlangıç Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Çalışmamızın bu bölümü, yaşları 4-17 (ort: $9,90\pm 4,38$) arası değişen, 43 hemofilili erkek çocuk ve adölesan hastadan oluşan çalışma grubu ve yaşları 6-15 (ort: $9,62\pm 2,34$) arası değişen, sağlıklı, 40 erkek çocuk ve adölesandan oluşan kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.1). Her iki grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,719$).



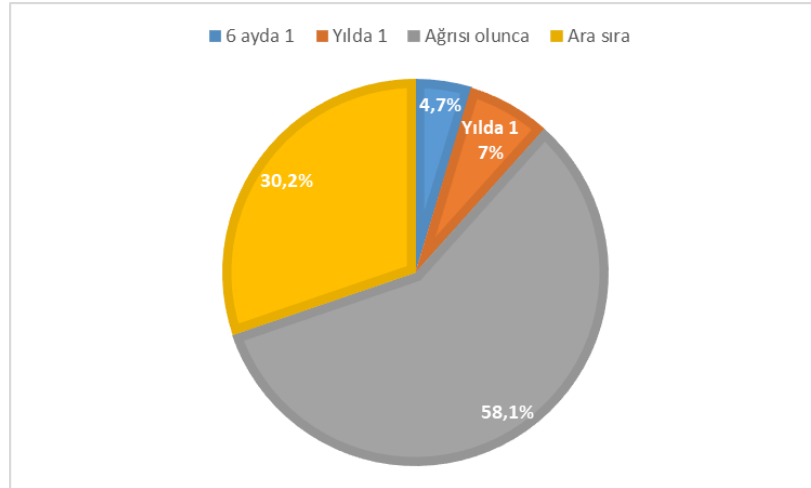
Şekil 4.1. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının yaşlarının dağılımı

Hemofili hastalarının diş fırçalama alışkanlıkları değerlendirildiğinde; 5 hasta günde 1 kez, 9 hasta günde 2 kez, 1 hasta günde 3 kez, 22 hasta ara sıra fırçaladığını, 6 hasta ise hiç fırçalamadığını belirtmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hemofili hastalarının diş fırçalama sıklığı

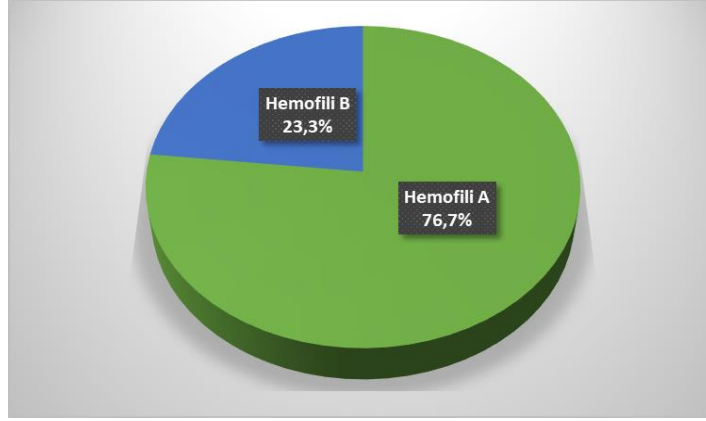
Hemofili hastalarının diş hekimine gitme sıklığı değerlendirildiğinde ise, 2 hasta altı ayda 1, 3 hasta yılda 1, 25 hasta ağrısı olunca gittiğini, 13 hasta ara sıra gittiğini bildirmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hemofili hastalarının diş hekimine gitme sıklığı

4.1.1. Çalışma Grubunun Hemofili Tipine Göre Dağılımı

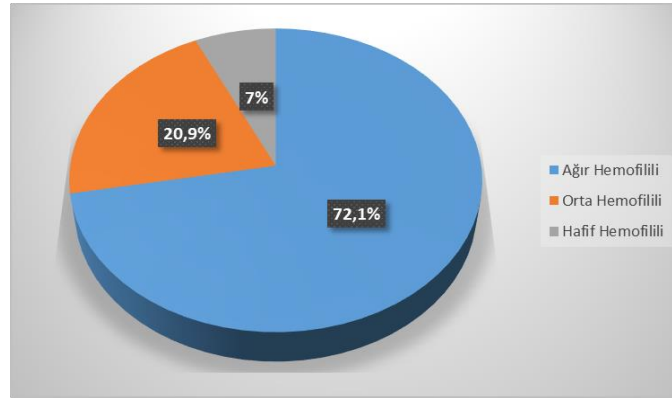
Çalışma grubundaki hastaların dağılımı incelendiğinde %76,7'sinin (33 hasta) Hemofili A, %23,3'ünün (10 hasta) Hemofili B hastası olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Hastaların hemofili tipine göre dağılımı

4.1.2. Çalışma Grubunun Hemofili Şiddetine Göre Dağılımı

Çalışma grubuna dahil edilen 43 hemofili hastasının, %72,1'inin (31 hasta) ağır tip, %20,9'unun (9 hasta) orta tip, %7'sinin (3 hasta) hafif tip hemofili olduğu saptanmıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hastaların hemofili şiddetine göre dağılımı

Hemofili A hastalarının %81,8'inin ağır tip, %15,2'sinin orta tip, %3'ünün hafif tip olduğu belirlenmiştir. Hemofili B hastalarının ise %40'ının ağır tip, %40'ının orta tip, %20'sinin hafif tip olduğu bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hemofili A ve B hastalarının şiddetine göre dağılımı

	Hemofili A	Hemofili B	Toplam
Ağır	27 (%81,8)	4 (%40)	31 (%72,1)
Orta	5 (%15,2)	4 (%40)	9 (%20,9)
Hafif	1 (%3)	2 (%20)	3 (%7)
Toplam	33 (%100)	10 (%100)	43 (%100)

4.1.3. Çalışma Grubunun Başlangıç OHI, PI, GI, Diş Taşı İndeksi, DMFT/dft, Tükürük Akış Hızı Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Çalışma grubunun başlangıç OHI değeri ort:1,65±0,73, kontrol grubunun ise ort:0,79±0,76'dır. OHI çalışma grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001) (Tablo 4.2).

Çalışma grubundan başlangıçta elde edilen PI değeri (ort:1,48±0,54), kontrol grubundan (ort:0,76±0,72) daha yüksek olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,0001) (Tablo 4.2).

GI değerlerine bakıldığı zaman, çalışma grubunun başlangıç değerleri ort:1,46±0,41 iken, kontrol grubunun ise ort:0,21±0,26'dır. Çalışma grubunun GI değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,0001) (Tablo 4.2).

Çalışma grubunun başlangıç diş taşı indeks değeri ort:0,16±0,31, kontrol grubunun ise 0,002±0,01'dir. Diş taşı indeksi çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p=0,001) (Tablo 4.2).

Çalışma grubundan elde edilen DMFT indeks değerlerinin (ort:3,46±3,57), sağlıklı çocuklardan oluşturulan kontrol grubuna göre, ortalama olarak 2 katından daha fazla yüksek (ort:1,52±1,79) olduğu tespit edilmiş olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,008). Aynı şekilde çalışma grubundan elde edilen dft indeks değerlerinin de kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmesine (sırasıyla, ort:4,14±3,15; 3,85±2,70) karşın, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,715) (Tablo 4.2).

Tükürük akış hızı değerlerine bakıldığında ise, çalışma (ort:0,65±0,19) ve kontrol (ort:0,67±0,38) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p=0,869) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma grubu başlangıç ve kontrol grubundan elde edilen nicel verilerin karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grubu (Ort.±SS)		Kontrol Grubu (Ort.±SS)		Çalışma ve Kontrol Grubu Değerlerinin Karşılaştırılması (p değeri)
	N	Başlangıç Değerleri	N	Değerler	
Basitleştirilmiş OHI	43	1,65±0,73	40	0,79±0,76	Ç.Başl.-Kont. p:0,0001*
PI	43	1,48±0,54	40	0,76±0,72	Ç.Başl.-Kont. p:0,0001*
GI	43	1,46±0,41	40	0,21±0,26	Ç.Başl.-Kont. p:0,0001**
Diş taşı indeksi	43	0,16±0,31	40	0,002±0,01	Ç.Başl.-Kont. p:0,001*
DMFT	32	3,46±3,57	36	1,52±1,79	Ç.Başl.-Kont. p: 0,008**
dft	27	4,14±3,15	28	3,85±2,70	Ç.Başl.-Kont. p:0,715
Tükürük akış hızı	43	0,65±0,19	40	0,67±0,38	Ç.Başl.-Kont. p: 0,869

4.1.4. Çalışma Grubunun Tükürük Tamponlama Kapasitesi, *S. mutans* ve Laktobasil Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarından elde edilen tükürük tamponlama kapasiteleri, *S. mutans*, laktobasil değerleri tablo 4.3'de özetlenmiş olup, yapılan değerlendirmede tükürük tamponlama kapasitesi ve laktobasil değerleri arasında istatistiksel olarak herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla: p=0,398, p=0,204).

Çalışma grubundan alınan tükürük örneğindeki *S. mutans* miktarı, kontrol grubundan elde edilen değerler ile karşılaştırıldığında, istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,047) (Tablo 4.3).

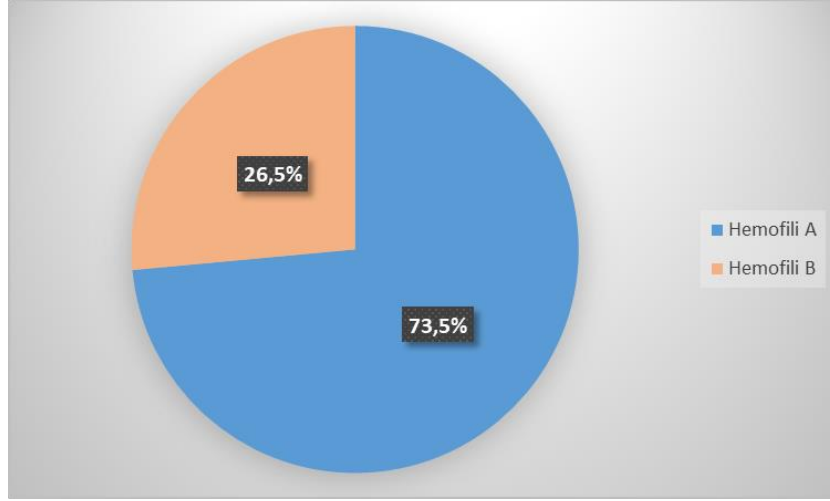
Tablo 4.3. Çalışma grubu başlangıç ve kontrol grubundan elde edilen nitel verilerin karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grubu Değerleri (N, %)	Kontrol Grubu Değerleri (N, %)	Çalışma ve Kontrol Grubu Değerlerinin Karşılaştırılması (p değeri)	
Tükürük tamponlama	Düşük	4, %9,3	2, %5	p:0,398
	Orta	9, %20,9	7, %17,5	
	Yüksek	30, %69,8	31, %77,5	
	Toplam	43 % 100	40 %100	
<i>S. mutans</i>	Yok (0)	1, %2,3	5, %12,5	p:0,047*
	Düşük ($<1 \times 10^5$ cfu/ml)	9, %20,9	14, %35,0	
	Orta ($=1 \times 10^5$ cfu/ml)	23, %53,5	13, %32,5	
	Yüksek ($>1 \times 10^5$ cfu/ml)	10, %23,3	8, %20,0	
	Toplam	43 % 100	40 %100	
Laktobasil	Yok (0)	8, %18,6	9, %22,5	p:0,204
	Düşük ($<1 \times 10^5$ cfu/ml)	20, %46,5	10, %25,0	
	Orta ($=1 \times 10^5$ cfu/ml)	13, %30,2	14, %35,0	
	Yüksek ($>1 \times 10^5$ cfu/ml)	2, %4,7	7, %17,5	
	Toplam	43 % 100	40 %100	

4.2. Bölüm II: Çalışma Grubunun 6.ay Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

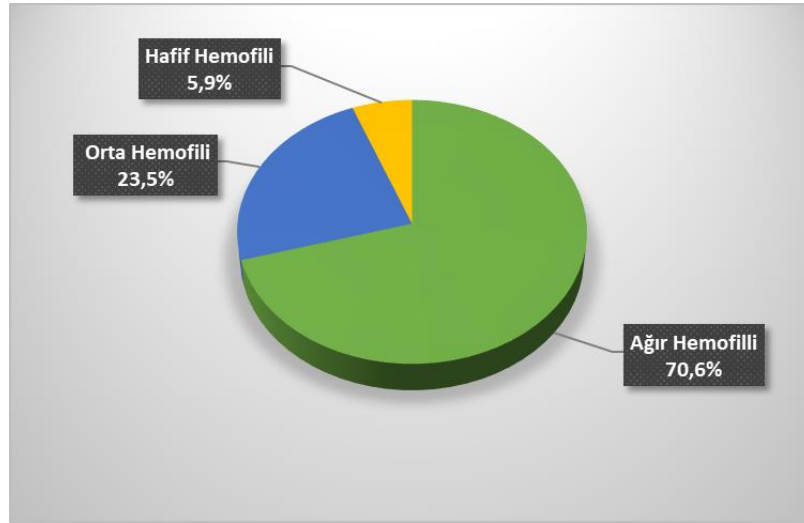
Çalışmamızın bu bölümünde, çeşitli nedenlerle (covid-19 pandemisi, ortodontik tedavi başlaması, sosyoekonomik durum vb.) kontrole gelemeyen 9 hemofili hastası çalışma dışı bırakılarak, 34 hemofili hastası ve 40 kontrol grubu hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Kontrole gelen hemofili hastalarının dağılımı incelendiğinde %73,5'inin (25 hasta) Hemofili A, %26,5'inin (9 hasta) Hemofili B hastası olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. 6.ay kontrolüne gelen hemofili hastalarının tipine göre dağılımı

Şiddetine göre dağılımı incelendiğinde ise %70,6'sının (24 hasta) ağır tip, %23,5'inin (8 hasta) orta tip, %5,9'unun (2 hasta) hafif tip hemofili olduğu saptanmıştır (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. 6.ay kontrolüne gelen hemofili hastalarının şiddetine göre dağılımı

4.2.1. Çalışma Grubunun 6. ay OHI, PI, GI, Diş Taşı İndeksi, DMFT/dft, Tükürük Akış Hızı Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Çalışma grubundan 6. ayda elde edilen OHI, PI, GI, diş taşı indeksi, DMFT/dft, ve tükürük akış hızı değerleri ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı sonuçları Tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Çalışma grubunun başlangıç OHI, PI ve diş taşı indeksi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışma grubundan 6. ayda elde edilen OHI, PI ve diş taşı indeksi değerleri ile kontrol grubundan elde edilen

değerler karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiki olarak anlamlı farklılık ortadan kalkmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Çalışma grubunun başlangıç GI değerleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Çalışma grubunun 6. ay GI değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılığın devam ettiği belirlenmiştir ($p=0,0001$) (Tablo 4.4).

DMFT indeks değerleri, çalışma grubunda 6.ayda ort:3,57±3,82 iken, kontrol grubunda ort:1,52±1,79 olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). Ancak, dft indeks değerlerine bakıldığı zaman, çalışma (ort:3,47±2,89) ve kontrol (ort:3,85±2,70) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. ($p=0,638$) (Tablo 4.4)

Tükürük akış hızlarına bakıldığında ise; çalışma grubunun 6.ay değerleri ort:0,73±0,24, kontrol grubunun ise ort: 0,67±0,38 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,396$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışma grubu 6.ay ve kontrol grubundan elde edilen nicel verilerin karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grubu 6. ay (Ort.±SS)		Kontrol Grubu (Ort.±SS)		Çalışma Grubu 6. ay ve Kontrol Grubu Değerlerinin Karşılaştırılması (p değeri)
	N	Başlangıç Değerleri	N	Değerler	
Basitleştirilmiş OHI	34	0,95±0,51	40	0,79±0,76	Ç.6. ay.-Kont. p:0,314
PI	34	0,9±0,45	40	0,76±0,72	Ç.6. ay.-Kont. p:0,311
GI	34	1,11±0,36	40	0,21±0,26	Ç.6. ay.-Kont. p:0,0001**
Diş taşı indeksi	34	0,04±0,15	40	0,002±0,01	Ç.6. ay.-Kont. p:0,108
DMFT	26	3,57±3,82	36	1,52±1,79	Ç.6. ay.-Kont. p: 0,007**
dft	21	3,47±2,89	28	3,85±2,70	Ç.6. ay.-Kont. p:0,638
Tükürük akış hızı	34	0,73±0,24	40	0,67±0,38	Ç.6. ay.-Kont. p: 0,396

4.2.2. Çalışma Grubunun 6.ay Tükürük Tamponlama Kapasitesi, *S. mutans* ve Laktobasil Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarından elde edilen tükürük tamponlama kapasiteleri, *S. mutans* ve laktobasil seviyelerinin karşılaştırılması tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Çalışma grubunun 6. ay kontrolünde alınan tükürüğün tamponlama kapasitesi ve laktobasil seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,355$; $p=0,918$).

Çalışma grubundan 6.ayda alınan tükürük örneğindeki *S. mutans* değerlerinin kontrol grubundan alınan örneklerden elde edilen değerler ile karşılaştırıldığında, başlangıçta mevcut olan istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortadan kalkmıştır ($p=0,913$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışma grubu 6.ay ve kontrol grubundan elde edilen nitel verilerin karşılaştırılması

Parametreler		Çalışma Grubu 6.ay Değerleri (N, %)	Kontrol Grubu Değerleri (N, %)	Çalışma Grubu 6. ay ve Kontrol Grubu Değerlerinin Karşılaştırılması (p değeri)
Tükürük tamponlama	Düşük	0, %0	2, %5	p:0,355
	Orta	5, %14,7	7, %17,5	
	Yüksek	29, %85,3	31, %77,5	
	Toplam	34 %100	40 %100	
<i>S. mutans</i>	Yok (0)	3, %8,8	5, %12,5	p:0,913
	Düşük (<1x10 ⁵ cfu/ml)	11, %32,4	14, %35,0	
	Orta (=1x10 ⁵ cfu/ml)	18, %52,9	13, %32,5	
	Yüksek (>1x10 ⁵ cfu/ml)	2, %5,9	8, %20,0	
	Toplam	34 %100	40 %100	
Laktobasil	Yok (0)	18, %52,9	9, %22,5	p:0,918
	Düşük (<1x10 ⁵ cfu/ml)	14, %41,2	10, %25,0	
	Orta (=1x10 ⁵ cfu/ml)	2, %5,9	14, %35,0	
	Yüksek (>1x10 ⁵ cfu/ml)	0, %0,0	7, %17,5	
	Toplam	34 %100	40 %100	

4.3. Bölüm III: Çalışma Grubundan Elde Edilen Başlangıç ve Altıncı Ay Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışma grubuna dahil edilen tüm hastalardan başlangıç ölçümleri yapıldıktan ve tükürük örnekleri alındıktan sonra hastalara ve ebeveynlerine oral hijyen eğitimi verilmiş ve hastalara F vernik uygulaması yapılmıştır. Ardından hastalar tedavileri için ilgili kliniklere yönlendirilerek gerçekleştirilmesi sağlanmıştır. Çalışmamızın bu bölümünde hastalardan 6. ay kontrollerinde elde edilen değerler başlangıçta elde edilen değerler ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

4.3.1. Çalışma Grubunun Başlangıç ve 6. ay OHI, PI, GI, Diş Taşı İndeksi, DMFT/dft, Tükürük Akış Hızı Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışma grubunun başlangıç OHI değeri ort:1,56±0,62 iken, 6. ay OHI değeri ort:0,95±0,51 olup, başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma kaydedilmiştir (p=0,0001) (Tablo 4.6).

Çalışma grubundan başlangıçta elde edilen PI değeri (ort:1,44±0,5), 6. ayda elde edilen değerden (ort:0,9±0,45) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. (p=0,0001) (Tablo 4.6).

GI değerleri incelendiğinde, çalışma grubunda başlangıçta ort:1,43±0,40 iken, 6. ayda ort:1,11±0,36'ya düşmüş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,0001) (Tablo 4.6).

Diş taşı indeks değeri, başlangıçta (ort:0,12±0,19) iken, 6. ayda (ort:0,04±0,15) olup, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0,022) (Tablo 4.6).

Çalışma grubundan başlangıçta elde edilen DMFT, dft indeksi değerleri ile 6. ayda elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (sırasıyla p=0,161, p=0,087) (Tablo 4.6).

Çalışma grubunun tükürük akış hızlarına bakıldığında, başlangıç değerleri ort:0,66±0,19 iken, 6. ay değerleri ort:0,73±0,24 olarak artış göstermiştir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmuştur (p=0,002) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma grubundan elde edilen başlangıç ve 6. ay nicel verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	N	Başlangıç Değerleri (Ort.±SS)	6. ay Değerleri (Ort.±SS)	Başlangıç ve 6. Ay Değerlerinin Karşılaştırılması (P değeri)
Basitleştirilmiş OHI	34	1,56±0,62	0,95±0,51	0,0001**
PI	34	1,44±0,5	0,9±0,45	0,0001**
GI	34	1,43±0,4	1,11±0,36	0,0001*
Diş taşı indeksi	34	0,12±0,19	0,04±0,15	0,022**
DMFT	26	3,64±3,82	3,57±3,82	0,161
dft	21	4,38±3,12	3,47±2,89	0,087
Tükürük akış hızı	34	0,66±0,19	0,73±0,24	0,002**

Tablo 4.7. Çalışma grubundan elde edilen başlangıç ve 6. ay nitel verilerin karşılaştırılması

Parametreler	Başlangıç Değerleri (N, %)	6. Ay Değerleri (N, %)	Başlangıç ve 6. Ay Değerlerinin Karşılaştırılması	
Tükürük tamponlama	Düşük	3, %8,8	0, %0	p:0,046*
	Orta	7, %20,6	5, %14,7	
	Yüksek	24, %70,6	29, %85,3	
	Toplam	34 % 100	34 % 100	
<i>S. mutans</i>	Yok (0)	1, %2,9	3, %8,8	p:0,012*
	Düşük (<1x10 ⁵ cfu/ml)	6, %17,6	11, %32,4	
	Orta (=1x10 ⁵ cfu/ml)	19, %55,9	18, %52,9	
	Yüksek (>1x10 ⁵ cfu/ml)	8, %23,5	2, %5,9	
	Toplam	34 % 100	34 % 100	
Laktobasil	Yok (0)	5, %14,7	18, %52,9	p:0,175
	Düşük (<1x10 ⁵ cfu/ml)	16, %47,1	14, %41,2	
	Orta (=1x10 ⁵ cfu/ml)	11, %32,4	2, %5,9	
	Yüksek (>1x10 ⁵ cfu/ml)	2, %5,9	0, %0,0	
	Toplam	34 % 100	34 % 100	

4.3.2. Çalışma Grubunun Başlangıç ve 6. ay Tükürük Tamponlama Kapasitesi, *S. mutans* ve Laktobasil Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışma grubunun başlangıç ve 6. ay tükürük tamponlama kapasitesi, *S. mutans* ve laktobasil değerlerine ilişkin veriler Tablo 4.7’de yer almaktadır.

Çalışma grubundan toplanan tükürük örneklerinde, tamponlama kapasitesi ve *S. mutans* miktarları incelendiğinde, başlangıç ve 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık kaydedilmiştir (sırasıyla $p=0,046$, $p=0,012$) (Tablo 4.7).

Çalışma grubunun laktobasil değerlerine bakıldığında ise, başlangıç ve 6.ay değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,175$) (tablo 4.7).

Tablo 4.8. Çalışma grubunda yer alan hastaların alt gruplara ayrılarak nicel verilerinin incelenmesi

	Hemofili Şiddeti	Başl. N	Başlangıç değerleri (Ort.±SS)	6.ay N	6. ay değerleri (Ort.±SS)	Gruplar arası Başlangıç ve 6. Ay P değeri
Basitleştirilmiş OHİ	Ağır	31	1,69±0,77	24	0,86±0,58	Başlangıç $p=0,554$ 6.ay $p=0,134$
	Orta	9	1,66±0,59	8	1,16±0,12	
	Hafif	3	1,21±0,76	2	1,16±0,23	
PI	Ağır	31	1,51±0,55	24	0,81±0,50	Başlangıç $p=0,506$ 6.ay $p=0,137$
	Orta	9	1,53±0,44	8	1,16±0,12	
	Hafif	3	1,10±0,69	2	1,00±0,00	
GI	Ağır	31	1,44±0,40	24	1,06±0,41	Başlangıç $p=0,930$ 6.ay $p=0,247$
	Orta	9	1,55±0,38	8	1,20±0,11	
	Hafif	3	1,33±0,76	2	1,33±0,24	
Diş taşı indeksi	Ağır	31	0,18±0,35	24	0,04±0,17	Başlangıç $p=0,838$ 6.ay $p=0,103$
	Orta	9	0,12±0,22	8	0,00±0,00	
	Hafif	3	0,11±0,19	2	0,16±0,23	
DMFT	Ağır	22	3,50±3,11	16	3,62±3,46	Başlangıç $p=0,163$ 6.ay $p=0,366$
	Orta	8	4,25±4,83	8	4,25±4,83	
	Hafif	2	0,00±0,00	2	0,50±0,70	
dft	Ağır	19	3,89±3,24	16	3,31±2,82	Başlangıç $p=0,324$ 6.ay $p=0,702$
	Orta	6	5,50±2,81	4	3,75±3,86	
	Hafif	2	2,50±3,53	1	5,00±0,00	
Tükürük akış hızı	Ağır	31	0,65±0,19	24	0,67±0,24	Başlangıç $p=0,082$ 6.ay $p=0,015^*$
	Orta	9	0,73±0,17	8	0,95±0,09	
	Hafif	3	0,46±0,11	2	0,55±0,21	

4.4. Çalışma Grubunda Yer Alan Hastaların Alt Gruplara Ayrılarak İncelenmesi

Çalışma grubunu hastalık şiddetine göre (ağır, orta, hafif) sınıflayarak, başlangıç OHI, PI, GI, diş taşı indeksi, DMFT, dft, tükürük akış hızı, tükürük tamponlama kapasiteleri, *S. mutans*, laktobasil değerlerini karşılaştırdığımızda, ağır, orta, hafif şiddetli hemofili grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.8 ve Tablo 4.9).

Hemofili hastalarının 6.ay kontrol randevularındaki OHI, PI, GI, diş taşı indeksi, DMFT, dft, tükürük akış hızı, tükürük tamponlama kapasiteleri, *S. mutans*, laktobasil değerleri karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı farklılığın sadece tükürük akış hızında olduğu tespit edilmiştir ($p=0,015$). Tükürük akış hızları değerlendirildiğinde; ağır ve orta şiddette hemofililer ile orta ve hafif hemofililer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.8 ve Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma grubunda yer alan hastaların alt gruplara ayrılarak nitel verilerinin incelenmesi

Parametreler	Hemofili Şiddeti	Başlangıç N	Sıra Ortalaması (Mean Rank)	6.ay N	Sıra Ortalaması (Mean Rank)	Gruplar arası Başlangıç ve 6. Ay P değeri
Tükürük tamponlama	Ağır	31	21,58	24	17,17	Başlangıç p=0,513 6.ay p=0,804
	Orta	9	21,28	8	17,88	
	Hafif	3	28,50	2	20,00	
<i>S. mutans</i>	Ağır	31	20,92	24	15,79	Başlangıç p=0,547 6.ay p=0,148
	Orta	9	25,67	8	22,94	
	Hafif	3	22,17	2	16,25	
Laktobasil	Ağır	31	21,60	24	18,17	Başlangıç p=0,270 6.ay p=0,760
	Orta	9	26,11	8	15,50	
	Hafif	3	13,83	2	17,50	

5. TARTIŞMA

Hastanın sistemik hastalıklarının öğrenilmesi ve bu duruma yönelik olarak gerekli tedbirlerin alınması, diş hekimliği uygulamalarında komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Sistemik hastalıklar ağız içerisinde birçok bulgu verebildiği gibi, ağız ve diş sağlığının bozulması sonucunda hastanın genel sağlığı da etkilenebilmektedir.

Ağız ve diş sağlığı, genel sağlığın ayrılmaz bir parçasıdır. Amerikan Genel Sağlık Birliği (“U.S. Department of Health and Human Services”) tarafından 2000 yılında yayınlanan ağız diş sağlığı raporunda; ağız sağlığının sağlıklı dişlerden daha fazlası olduğu, genel sağlığın bir parçası olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmış ve ağız sağlığı ile genel sağlık arasındaki ilişki kanıtlanmıştır.⁽¹⁹¹⁾

Diş hekimleri, özellikle de çocuk diş hekimleri için, çocuklarda izlenen sistemik hastalıkların ağız içi bulguları ve bu hastalıklarda kullanılan ilaçların ağız sağlığına olan yan etkileri büyük önem taşımaktadır. Diş hekimlerinin, sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişen ağız bulguları ile hastalığın erken teşhisinde ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak meydana gelebilecek risklerin ortadan kaldırılmasında önemli bir görevi vardır.

Kronik çocukluk hastalıklarına sahip olan çocukların dental hastalıklara yatkınlığı daha fazladır. Bunun nedeni muhtemelen, uzun süreli hastanede yatmaları nedeniyle günlük ağız hijyeni uygulamalarının ve dental tedavilerinin kesintiye uğramasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca çalışmalar çoğu diş hekiminin, bu tür hastalarda tedavi konusunda isteksiz olduğunu göstermiştir.^(192, 193) Aynı zamanda bazı ebeveynler hasta çocuklarının genel sağlığına daha fazla odaklanma eğiliminde olup ağız sağlığını ihmal ederler.⁽¹⁹⁴⁾ Bu nedenle özellikle sistemik hastalığa sahip olan bireylerde, ağız ve diş sağlığı sorunlarının değerlendirilmesi ve tedavilerinde belirli prosedürlerin izlenmesi gerekmektedir.

Hemofili, X'e bağlı resesif geçiş gösteren kalıtsal bir kanama bozukluğudur ve genellikle erkekleri etkiler.⁽⁴⁾ Hemofili A, 5000 canlı doğumda, hemofili B ise 30.000 canlı doğumda bir görülür.⁽¹⁶⁾

Hemofili hastalarında, oral kanama atakları hastaların diş hekimine başvurmasına neden olabilir. Diş hekimleri kanama bozukluğu olan kişilerin teşhisinde önemli bir rol oynayabilir. Tüm hemofili hastalarının %14'ünün ve hafif tip hemofili hastalarının %30'unun ilk teşhisleri ciddi ağız içi kanamaların oluşmasından sonra konulmuştur.⁽⁹⁾

Konjenital hemorajik bozukluklar, popülasyonlarda görülen hastalıkların belirli bir bölümünü oluşturduğundan, hemofili hastalarında ağız ve diş sağlığıyla ilgili çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Hemofili hastalarının ağız-diş sağlığı ve tedavi ihtiyaçlarını anlamak, popülasyonun sağlığı ve hastaların koruyucu tedavileri ile çürük dişlerinin zamanında tedavisi için gerekli olup, böylelikle bu hastalardaki dental tedavi gereksinimlerinin ve hastalık risklerinin azaltılması açısından çok önemlidir.⁽¹⁹⁵⁾ Ayrıca, hemofili hastalarında dental problemler oluştuğunda, tedavilerinin çok daha karmaşık ve maliyetli olduğu görülmektedir.⁽¹⁹⁴⁾ Hemofili hastaları, kötü ağız hijyeni, diyet alışkanlıkları ve şeker tüketimi gibi diş çürüğü için risk faktörlerine sahip olan hastalarla benzer şekilde, en yaygın iki dental problem olan gingivitis/periodontitis ve diş çürüğü riski altındadır. Hemofili gibi kanama bozuklukları olan hastalarda, dişeti kanamasını ve daha invaziv tedavilere yol açabilecek periodontitisi ve diş çürüğünü önlemenin en basit ve en kolay yolu iyi bir ağız hijyeni sağlamaktır.⁽¹⁹⁶⁾

Erişilebilir kaynaklardan yapılan literatür taramasında hemofili hastalarının ağız ve diş sağlığına yönelik çalışma sayısının sınırlı olduğu görülmektedir. Ülkemizde de bu konudaki çalışma sayısı çok az olup, Akdeniz Bölgesinde hemofili hastalığına sahip çocuk ve adölesanlarda bu konu ile ilgili olarak yapılmış başka bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamız, hemofilili çocuk ve adölesan hastaların ağız-diş sağlığı durumu ve dental tedavi ihtiyaçlarını belirlemek, hastalara oral hijyen eğitimi ve motivasyonu verilerek oral hijyen durumlarını iyileştirmek ve dental tedavi ihtiyacını azaltmaya yönelik stratejiler oluşturulması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız yaşları 4-17 arası değişen 43 erkek hemofili hastası (33 Hemofili A ve 10 Hemofili B) ve yaşları 6-15 arası değişen 40 sağlıklı erkek hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Hemofili, X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren doğumsal bir kanama bozukluğu olduğundan hemofilili hastaların büyük çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu bildirilmektedir.⁽¹⁶⁾ Literatür incelendiğinde Litvanya⁽¹⁹⁷⁾, Hindistan⁽¹⁹⁸⁾

ve Türkiye’de⁽¹⁹⁹⁾ yapılan çalışmalarda, çalışma ve kontrol grubunun tamamının erkek hastalardan oluştuğu, Pakistan’da 52 hemofili hastasının yer aldığı çalışmada⁽²⁰⁰⁾ 44 hastanın erkek, 8 hastanın kadın olduğu, Hindistan’da yapılan başka bir çalışmada⁽²⁰¹⁾ ise 54 hastanın erkek, 1 hastanın kadın hasta olduğu, İran’da yapılan çalışmada⁽¹⁵⁾ 27 hastanın erkek, 3 hastanın ise kadın hastalardan oluştuğu görülmektedir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı’ndan, hemofili tanısı, tedavisi ve takibi devam eden çocuk ve adölesanlardan oluşturulan çalışma grubumuzda, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan kadın hemofili hastası bulunmadığı için, literatürde bu konuda yapılmış birçok çalışmaya benzer şekilde, çalışma grubunda yer alan hastaların tümü erkek hastalardan oluşmuştur. Bu nedenle kontrol grubu da sağlıklı erkek hastalardan oluşturulmuştur.

Bu konuda yapılan çalışmaların yaş dağılımı incelendiğinde, Evangelista ve arkadaşlarının⁽⁴⁾ 1-18, Gaddam ve arkadaşlarının⁽²⁰²⁾ 6-12, Reddy ve arkadaşlarının⁽¹⁰⁾ 5-15, Salem ve arkadaşlarının⁽²⁰³⁾ 2-15 yaşları arası değişen hastalar ile çalışma yaptığı izlenmektedir. Çalışmamızda yer alan hemofili hastalarının yaş aralığı 4-17 olup, literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda yer alan Hemofili A hasta sayısı (33 hasta, %76,7), Hemofili B (10 hasta, %23,3) hasta sayısına göre 3 kat daha fazladır (3,3/1). Literatürde bu konuda ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde çalışmamıza paralel bir şekilde Hemofili A prevalansının Hemofili B’ye göre daha yüksek olduğu görülmektedir.^(4, 15, 53, 194, 198, 201, 203-205)

Çalışmamızda yer alan Hemofili A hastalarının %81,8’i ağır, %15,2’si orta, %3’ü hafif, Hemofili B hastalarının ise %40’ı ağır, %40’ı orta, %20’si hafif hastalık tablosuna sahiptir. Literatür incelendiğinde Salem ve arkadaşları⁽²⁰³⁾ tarafından yapılan 53 hemofili hastasının yer aldığı çalışmada, Hemofili A hastalarının 32,8’inin ağır tip ve %26,7’sinin orta tip olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, Noor ve arkadaşlarının⁽²⁰⁵⁾ yaptığı çalışmada, Hemofili A hastaları % 47 hafif, % 17 orta ve % 30 şiddetli formda ve Hemofili B hastaları %55 hafif, %9 orta ve %36 şiddetli formda hastası olduğunu rapor etmişlerdir. Zaliunene ve arkadaşlarının⁽¹⁹⁵⁾ yaptığı çalışmada Hemofili A hastalarının 47 tanesi ağır tip, 8 tanesi orta tip, 10 tanesi hafif tiptir. Hemofili B hastalarının ise 9 tanesi ağır, 2 tanesi orta tiptir. Zwain ve arkadaşları⁽²⁰⁴⁾

tarafından yapılan çalışmada, 36 Hemofili A hastasının 18'i ağır, 10'u orta, 8'i hafif şiddette olup, 8 Hemofili B hastasının ise 3'ü ağır, 2'si orta, 3'ü hafif şiddettedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, Hemofili A hastalarının 34'ü ağır, 14'ü orta, 18'i hafif, Hemofili B hastalarının ise 2'si ağır, 1'i orta, 2'si hafif tiptedir.⁽¹⁹⁹⁾ Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise 45(%50) hastanın ağır tip, 21 (%23,3) hastanın orta tip ve 24 (%26,7) hastanın hafif tipte olduğu görülmüştür.⁽⁵³⁾ Çalışma grubumuzun dağılımı literatür ile uyumludur. Çalışmamızdaki hasta grubunun çoğunluğunun ağır hastalık tablosuna sahip olma sebebinin, Tıp Fakültesi Hastanesi'nin 3. basamak bölge hastanesi olması ve ağır tip hasta grubunun zorunlu olarak fakülte hastanesine başvurmaya ihtiyaç duymasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

5.1. Plak, Diş Taşı, Oral Hijyen Durumu ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması

Hemofilili bireylerde periodontal hastalık oluşması durumunda, dişetlerindeki spontan kanamaların sıklığı artmaktadır. Dişeti epitelinin incelendiği bölgelerde yüzeye yakın olan genişlemiş kapiller sayısı fazla olduğundan; besin abrazyonu, enfeksiyon veya diş fırçası ile oluşturulan hafif travmalar nedeniyle kanamalar oluşabilir. Hemofili hastaları kanama oluşturma korkusuyla dişlerini fırçalamayı ihmal edebilmektedirler. Bu durum dişetlerinde kanamaya eğilimi arttırmaktadır. Diş fırçalama, tüm hastalarda olduğu gibi, hemofili hastalarında da plak kontrolünde ve koruyucu diş hekimliğinde temel faktörlerdendir.⁽¹³⁾

Yapılan sınırlı sayıda çalışmada hemofili hastalarındaki oral hijyen durumuyla ilgili çelişkili sonuçlar ortaya konulmuştur. Bazı çalışmalar, hemofili hastalarının oral hijyen durumunun sağlıklı bireylere göre daha iyi olduğunu ^(174, 194, 206, 207), bazı çalışmalar ise daha kötü olduğunu bildirirken,^(175, 197, 198, 200, 203, 204, 208, 209) aralarında fark olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır.⁽²¹⁰⁾

Almanya'da, yaşları 18-60 arası değişen, 15 konjenital kanama bozukluğuna sahip (8 hemofili A, 7 von Willebrand hastası) ve 31 sağlıklı yetişkin hastalar ile yapılan çalışmada, OHI değerlerinin konjenital kanama bozukluğuna sahip hastalarda, sağlıklı gruba göre anlamlı derecede ($p=0,01$) daha iyi olduğunu bulmuşlardır.⁽¹⁷⁴⁾

Yaşları 7-16 arası değişen, 50 hemofili hastasından oluşturulan çalışma ve 50 sağlıklı bireyden oluşturulan kontrol grubuyla yapılan bir başka çalışmada, PI, OHI ve diş taşı

indeksi incelenmiş ve hemofili hastalarında PI ve diş taşı indeksi (sırasıyla $0,87\pm 0,62$; $0,15\pm 0,39$) kontrol grubuna (sırasıyla $0,95\pm 0,51$; $0,28\pm 0,39$) göre daha düşük bulunmuştur.⁽¹⁹⁴⁾ Ancak istatistiksel olarak sadece diş taşı indeksinde anlamlı farklılık saptandığı bildirilmiştir ($p=0,02$). Benzer şekilde OHI değerinin de hemofili hastalarında ($1,02\pm 0,86$) kontrol grubuna ($1,23\pm 0,81$) göre daha düşük olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunmadığı belirtilmiştir.⁽¹⁹⁴⁾

İngiltere’de Sonbol ve arkadaşları⁽²⁰⁶⁾ tarafından, 38 ağır tip hemofili ve 30 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan çalışmada, PI değerlerine bakıldığında süt dişlerinde hemofili grubu ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken, daimi dişlerde kontrol grubunda PI değerlerinin hemofili grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır ($p=0,04$). Bu durumun, hemofilili hastaların, dişeti kanamasını önlemek için, ağız hijyeninin önemini farkına varmalarından dolayı olduğunu öne sürmüşlerdir.

Nagaveni ve arkadaşları⁽²⁰⁷⁾ tarafından, Hindistan’da yaşları 3-18 arası değişen 50 konjenital kanama bozukluğuna sahip hastalar ve 50 kontrol grubu ile yapılan çalışmada, OHI değerlerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,025$).

Hindistan’da 100 hemofili (41 çocuk 59 yetişkin) hastası ve 100 sağlıklı (36 çocuk 64 yetişkin) bireyle yapılan çalışmada; günde iki kez dişlerini fırçalayanların oranı, hemofili grubunda %23 iken, sağlıklı grupta %46 olup, iki grup arasında diş fırçalama alışkanlığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir ($p=0,0001$).⁽¹⁹⁸⁾ Aynı zamanda OHI skorlarının hemofili grubunda daha kötü olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunduğunu belirtmişlerdir ($p=0,030$).⁽¹⁹⁸⁾

Azhar ve arkadaşlarının⁽²⁰⁰⁾ 52 ağır tip hemofili ve 192 sağlıklı kontrol grubu hastası ile yaptıkları çalışmada, hemofili hastalarının sağlıklı kontrollere göre diş fırçalama alışkanlıklarının daha düzensiz olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda spontan veya travmaya bağlı kanama ile periodontal hastalık durumu, hemofili hastalarında daha yüksek bulunmuştur.

İran’da yaşları 2-15 arası değişen 53 hemofili hastası ve 53 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada, PI değerinin hemofili hastalarında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ($p=0,003$) bulunmuştur.⁽²⁰³⁾ Araştırmacılar bu durumun, hastaların kanama

korkusundan dolayı diş fırçalamaktan kaçınmalarıyla nedeniyle oluştuğunu öne sürmüşlerdir. Aynı zamanda hemofili hastalarının diş ipi kullanımının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğunu da bildirmişlerdir.⁽²⁰³⁾

Polonya’da yaşları 4-18 arası değişen 80 hasta (77 hemofili, 3 von Willebrand hastası) ve 80 sağlıklı grup ile yapılan çalışmada, hasta çocukların OHI değerinin sağlıklı grupta yer alan çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur ($p=0,04$).⁽²⁰⁸⁾ Hasta ve sağlıklı çocuklar arasında ortalama OHI değerinde gözlenen farklılıklar, çalışma grubunda oral hijyen durumunun kontrollere göre daha kötü olduğunu göstermektedir.⁽²⁰⁸⁾

Zaliuniene ve arkadaşlarının⁽¹⁹⁷⁾ 76 hemofilili (27 çocuk, 49 yetişkin) ve 79 sağlıklı (30 çocuk, 49 yetişkin) grupla yaptıkları çalışmada, hemofilili çocuk hastalarda PI değerleri daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p=0,430$), ancak yetişkin hemofili hastalarında PI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,014$).

Irak’ta 7-12 yaş arası konjenital pıhtılaşma bozukluğuna sahip (36 Hemofili A, 8 Hemofili B, 1 Von Willebrand) 45 hasta ve 45 sağlıklı çocuk ile yapılan çalışmada, PI değerleri çalışma grubunda ($1,44\pm0,094$) kontrol grubuna ($1,29\pm0,066$) göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir.⁽²⁰⁴⁾ Bu durumun, Irak ve diğer gelişmekte olan ülkelerde kanama bozukluğuna sahip çocukların, diş sağlığından daha çok tıbbi sağlıkları ile ilgilenmeleri, dişetinde kanama korkusundan dolayı diş fırçası kullanmaktan kaçınmaları veya verimsiz bir şekilde kullanmaları nedeniyle olduğunu düşünmüşlerdir.⁽²⁰⁴⁾

Reddy ve arkadaşları⁽²⁰⁹⁾ tarafından, 60 hemofilili çocukla yapılan çalışmada, çocuklar yaş gruplarına (7-9 yaş arası 21 hasta, 10-12 yaş arası 20 hasta, 13-16 yaş arası 19 hasta) göre 3’e ayrılmıştır. En yüksek OHI skorlarının 13-16 yaş grubundaki çocuklarda olduğunu bildirmişlerdir.

Jangra ve arkadaşları⁽²⁰¹⁾ tarafından 2-14 yaşları arasındaki 55 hemofili ve 55 sağlıklı bireyle yapılan çalışmada, PI skorları ve diş fırçalama sıklıkları açısından hemofili grubu ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık olmadığını bulmuşlardır.

Hindistan'da yaşları 6-16 arası değişen, 100 hemofili ve 100 sağlıklı gruba yapılan çalışmada, çalışma ve kontrol grubu arasında PI açısından fark bulunmamıştır ($p=0,071$). Çalışma ve kontrol grupları arasında diş fırçalama prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Çalışma grubunda dişlerini fırçalamayan çocuk sayısının, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁽²¹⁰⁾

Türkiye'de yapılan çalışmalara bakıldığında, Alpkılıç ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁵⁾ 6-12 yaşları arasındaki 36 Hemofili A ve 39 sağlıklı çocukla yaptığı çalışmada, PI değerlerinin, hemofili grubunda ($0,88\pm0,42$) kontrol grubuna ($0,72\pm0,37$) göre daha yüksek olduğunu, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda, hemofili grubunun diş fırçalama sıklığının kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğunu da belirtmişlerdir.

Ülkemizde bu konu ile ilgili olarak İstanbul'da 3, Adana ve Samsun'da 1'er tane olmak üzere toplam 5 tane tez çalışması yapıldığı belirlenmiştir.

İstanbul Üniversitesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapılan bir tez çalışmasında, yaşları 12-73 arası değişen 90 hemofili hastası ve yaşları 14-67 arası değişen 98 sağlıklı bireyin PI değerleri ve diş fırçalama alışkanlıkları karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubunda PI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Diş fırçalama alışkanlıklarının karşılaştırılmasında ise, hastalara dişlerini fırçalama sıklıkları sorulmuş, elde edilen verilere göre dişlerini günde 1-2 kere veya daha fazla fırçalayanlar, düzenli fırçalama alışkanlığına sahip olan kişiler olarak kabul edilmişlerdir. Fırçalama alışkanlığının düzenli olup olmadığının değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.⁽⁵³⁾

İstanbul'da, Marmara Üniversitesi'nde 2018 yılında, kanama bozukluğu olan çocuklarda ortodontik yaklaşım konusunda yapılan tez çalışması, 5-15 yaş aralığında yer alan 58 hemofili hastası ve 58 sağlıklı hastayla gerçekleştirilmiştir. Hemofilili çocukların diş fırçalama alışkanlığının, sağlıklı çocuklardan daha iyi olduğu belirtilmiştir.⁽²¹¹⁾

Marmara Üniversitesi'nde 2019 yılında yapılan diğer bir tez çalışmasında, yaşları 3-15 arası değişen, 50 hemofili ve 50 sağlıklı çocuğun diş fırçalama alışkanlıkları, OHI,

PI ve diş taşı skorları değerlendirilmiştir. Diş fırçalama alışkanlıkları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p=0,21$). Benzer şekilde OHI , PI ve diş taşı skorlarının hemofili grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu bulunmasına karşın, bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.⁽²¹²⁾

Adana’da, 8-14 yaş grubunda bulunan 44 hemofili hastası ve 149 sağlıklı çocuk ile yapılan bir tez çalışmasında, hemofili hastalarında OHI değerinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ($p=0,131$). Diş fırçalama sıklığı karşılaştırıldığında ise, hemofili grubu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az sıklıkla dişlerini fırçaladığı belirtilmiştir ($p=0,014$).⁽²¹³⁾

Samsun’da yapılan bir tez çalışmasına ise, yaşları 2-18 arası değişen, 38 kanama bozukluğuna (24 hemofili, 7 von Willebrand hastası, 7 nadir faktör eksiklikleri) sahip ve 38 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Sağlıklı grupta yer alan çocukların diş fırçalama sıklığının kanama bozukluğuna sahip gruptaki çocuklara göre daha fazla olduğu, fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı belirtilmiştir ($p=0,180$). Aynı zamanda PI skorunun da hemofili grubunda ($0,83 \pm 0,62$) sağlıklı gruba ($0,77 \pm 0,68$) göre yüksek olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir($p=0,251$).⁽²¹⁴⁾

Bizim çalışmamızda ise hemofili hastalarında başlangıç PI, OHI ve diş taşı indeksi sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuç, hemofili hastalarının oral hijyen durumunun daha kötü olduğunu bildiren^(175, 197, 198, 200, 203, 204, 208, 209) çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda yer alan hemofili hastalarına oral hijyen eğitimi verilmiş, F vernik uygulaması yapılmış ve gerekli dental tedavileri için ilgili kliniklere yönlendirilerek gerçekleştirilmesi sağlanmıştır. Hastalar 6 ay sonra kontrol randevusuna çağrıldığında PI, OHI ve diş taşı indeksi tekrar değerlendirilmiştir. Elde edilen değerler sağlıklı grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ortadan kalkmış, 6 ay gibi kısa bir sürede sağlıklı grupla benzer oral hijyen seviyesine geldiği belirlenmiştir.

Hemofili hastalarının oral hijyen durumlarındaki düzelmeyi takip eden az sayıda çalışma tespit edilebilmiştir.^(202, 215) Hastalarımızın 6. ay kontrollerinde oral hijyen durumlarında elde ettiğimiz düzelme, az sayıdaki çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Kabil ve arkadaşları⁽²¹⁵⁾ tarafından Mısır'da yapılan çalışmada, OHI değerlerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumun nedeninin, gelişmekte olan ülkelerdeki hemofilili çocukların, kanamayı önlemek için ağız sağlığının önemini farkına varmadıklarından dolayı olduğunu öne sürmüştür. Hemofili hastalarına 8 aylık sıkı ağız hijyeni eğitim talimatları verildikten sonra ortalama OHI değerleri tekrar değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür. Hemofili hastalarına oral hijyen eğitimi verilip, uygun şekilde yönlendirildiklerinde ve motive olduklarında, iyi bir ağız hijyeni standardına ulaşabilecekleri sonucuna varmışlardır.

Benzer şekilde, Gaddam ve arkadaşları⁽²⁰²⁾ tarafından 6-12 yaşları arasındaki hemofili hastaları ile yapılan çalışmada da oral hijyen eğitimi verildikten 3 ay sonra yapılan değerlendirmelerde, OHI durumunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. OHI bileşenleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, PI'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma varken, diş taşı indeksinde anlamlı olmayan bir artış izlenmiştir. Altı ay sonra yapılan muayenede, OHI veya dişeti skorlarında 3. ve 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmayla, hemofili hastalarına uygun şekilde oral hijyen eğitimi verildiğinde başarılı olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda yer alan hemofili hastalarımız 6 ay sonra kontrole çağırılmıştır. Altıncı ayda gerçekleştirilen kontrol randevularındaki ölçümler sonucunda, OHI durumlarında iyileşme gözlemlenmiştir.

5.2. Gingival İndeks ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması

Periodonsiyumun inflamatuvar hastalıklardan olan gingivitis ve periodontitis, dünya genelinde en yaygın hastalıklardan biridir, sağlıklı popülasyonun %80-90'ını etkilemektedir. Periodontitis, dişlerin çevresindeki bağ dokusu ve kemiğin geri dönüşümsüz olarak kaybına yol açar ve bu nedenle yetişkinlerde diş kaybının en sık nedenidir. Temel etyolojik faktör, dişler üzerinde yer alan biyofilmi (dental plak) oluşturan bakteriyel kolonizasyondur. Konjenital pıhtılaşma bozuklukları, periodontitis ve onu takiben alveolar kemik kaybı için risk faktörlerindedir.⁽¹⁷⁴⁾

GI, dişeti inflamasyonunun klinik teşhisi için kullanılır, kanama önemli bir göstergesidir. Bu indeks, diş eti iltihabı derecelerinin farklı klinik özelliklerine göre derecelendirilir.⁽¹⁸⁸⁾

Hemofililerin GI durumlarını değerlendiren çalışmalarda, farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. GI değerinin, sağlıklı çocuklardan daha kötü olduğunu belirten sonular^(175, 203, 204, 210) olduğu gibi, sağlıklı çocuklardan daha iyi olduğunu⁽¹⁹⁴⁾ rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır.

Othman ve arkadaşlarının⁽¹⁹⁴⁾, 7-16 yaş arası 50 hemofili ve 50 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, hemofili hastalarının (0,33±0,39) GI değerlerinin kontrol grubuna (0,5±0,47) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (p=0,02).

İran'da yaşları 2-15 arası değişen 53 hemofili hastası ve 53 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı çalışmada GI değerinin hemofili hastalarında (1,86±0,8) sağlıklı gruba (1,75±1,1) göre daha yüksek olduğunu fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir.⁽²⁰³⁾

Babu ve arkadaşları⁽²¹⁰⁾ tarafından yaşları 6-16 arası değişen, 100 hemofili ve 100 sağlıklı bireyle yapılan bir çalışmada, hemofili grubunun GI skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Zwain ve arkadaşları⁽²⁰⁴⁾ tarafından, 7-12 yaş arası konjenital pıhtılaşma bozukluğuna sahip (36 hemofili A, 8 hemofili B, 1 von Willebrand) 45 hasta ve 45 sağlıklı ocuk ile yapılan çalışmada, GI değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu bildirmişlerdir (p<0,05).

Ülkemizde, Alpkılıç ve arkadaşları⁽¹⁷⁵⁾ tarafından, yaşları 6-12 arası değişen 36 hemofili A ve 39 sağlıklı çocukla yaptığı çalışmada, GI değerinin hemofilili çocuklarda (0,39±0,48) kontrol grubuna (0,15±0,14) göre istatistiksel olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumun nedeninin, hemofilili çocuklarda diş firalamının yetersiz veya ihmal edilmesi sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir.

İstanbul niversitesi'nde 2009 yılında yapılan bir tez çalışmasında, yaşları 12-73 arası değişen 90 adölesan ve yetişkin hemofili hastası ve yaşları 14-67 arası değişen 98

sağlıklı bireyin, GI değerlerine bakıldığında hemofili ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).⁽⁵³⁾

İstanbul'da, Marmara Üniversitesi'nde 2019 yılında 3-15 yaş aralığındaki 50 hemofili ve 50 sağlıklı çocukla yapılan diğer bir tez çalışmasında, GI değerleri hemofili grubunda ($0,34\pm0,48$) sağlıklı gruba ($0,14\pm0,35$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,02$).⁽²¹²⁾

Samsun'da, yaşları 2-18 arası değişen 38 kanama bozukluğuna sahip (24 hemofili, 7 von Willebrand hastası, 7 nadir faktör eksiklikleri) ve 38 sağlıklı çocukla yapılan tez çalışmasında, GI skoru, hemofili grubunda kontrol grubuna göre yüksek olup (sırasıyla $0,70\pm0,55$; $0,64\pm0,57$), aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir ($p>0,05$).⁽²¹⁴⁾

Bizim çalışmamızda GI skorları, hemofili grubunda sağlıklı gruba istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda yer alan hemofili hastalarının PI ve GI skorlarının yüksek olmasının nedeninin, kanama korkusunda dolayı fırçalamanın ihmal edilmesi ya da etkin bir şekilde fırçalamanın yapılamaması ve diş hekimi kontrolünün düzenli olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hemofili hastalarının başlangıç ve 6. ay değerleri kıyaslandığında ise, 6.ay kontrol randevularında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlenmesine karşın, 6 ay sonunda GI skorlarının halen sağlıklı bireylerle aynı seviyeye gelmediği ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Literatürde hemofili hastalarının GI durumlarını kontrol randevularıyla takip eden tek bir çalışma tespit edilebilmiştir.⁽²⁰²⁾ Hindistan'da yapılan bu çalışmada, yaşları 6-12 arası değişen hemofilili çocukların, 3. ve 6. ay kontrolleri gerçekleştirilmiştir. Hastaların 3. ay kontrollerinde GI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken, 3. ve 6. aylar arasında bir değişiklik gözlenmediğini bildirmişlerdir.⁽²⁰²⁾ Bizim çalışmamızda hemofili hastalarının kontrolleri sadece 6. ayda gerçekleştirilmiş olup, GI değerlerinde iyileşme, bu kontrol randevularında yapılan değerlendirmeler sonucunda saptanmıştır.

5.3. Dmft/dft ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması

Diş çürüğü, çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır. Genel popülasyonda eşit olarak dağılım göstermeyip, bazı alt gruplar önemli ölçüde daha yüksek oranda etkilenmektedir. Özel sağlık gereksinimi olan çocuklar, diş sağlığı riski açısından yüksek gruptadırlar.⁽²¹⁰⁾ Diş çürüğü gelişiminin temel faktörlerinin; diş plağındaki bakteriler, diyetteki karbonhidratlar, duyarlı dişler ve zaman olduğu düşünülmektedir.⁽²¹⁶⁾

Hemofili hastalarında; diş çürüğü, çürük nedeniyle restore edilmiş diş ve çürük nedeniyle çekilmiş diş sayısının bilinmesi, günümüzde ve yakın gelecekte oluşacak çürük riskinin tayininde önemli rol oynayabilmektedir. Hemofili hastalarında DMFT indeksini inceleyen çalışmalarda, hastaların ağız-diş sağlığının toplumun geneline göre hangi düzeyde olduğu konusunda bir fikir birliği olmadığı görülmektedir.^(197, 200, 206, 210, 217)

Hemofilili çocukların ve adölesanların ağız sağlığı üzerine yapılan çalışmalarda çürük prevalansının %27-94 arasında değiştiği rapor edilmektedir.⁽¹⁹⁴⁾ Hemofilili çocuklarda çürük prevalansı ile ilgili olarak, sağlıklı gruba göre daha fazla çürük sıklığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, daha az çürük sıklığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Kapsamlı hemofili merkezlerinde erken yaşlardan itibaren yapılan periyodik diş hekimi kontrolleri, topikal florür, fissür örtücü uygulamaları, oral hijyen eğitimleri ve diyet önerilerini içeren koruyucu bir diş programı sayesinde hemofilili çocukların çürük prevalansının sağlıklı gruba göre daha az görülmesini sağladığı bildirilmiştir.^(194, 195, 197, 206, 217, 218) Bu çalışmalardan farklı olarak, hemofili hastalarının dental tedavilere ve faktör ürünlerine ulaşma zorluğu, dental tedavi esnasında oluşabilecek kanama korkusu, ebeveynlerin ağız ve diş sağlığını genel sağlık kadar fazla önemsememesi ve bu konudaki bilgi ve eğitim eksiklikleri, düşük eğitim ve gelir düzeyi nedeniyle hemofili hastalarında çürük prevalansının sağlıklı gruba göre fazla olduğunu rapor eden araştırmalar da bulunmaktadır.^(4, 175, 199, 200, 208-210)

Zaluniene ve arkadaşlarının^(195, 197) Litvanya’da, 76 hemofilili (yaşları 4-17 arası olan 27 çocuk, yaşları 18-60 olan 49 yetişkin) ve 76 kontrol (yaşları 4-17 arası olan 30 çocuk, yaşları 18-60 olan 46 yetişkin) grubuyla yaptığı çalışmada, süt dişlerinde dft indeksinin, hemofilili çocuklarda (2,6±2,6) sağlıklı kontrollere (6,1±2,5) göre 2 kattan daha fazla düşük ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı derecede olduğu bulunmuştur.

Daimi dişlenme döneminde DMFT indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,947$). Araştırmacılar bu durumun nedeninin, hemofilili çocukların ve ebeveynlerinin, dental tedaviler sırasındaki potansiyel risklerin farkında olmasından dolayı, çocuklarına daha iyi diş bakımı yapmalarından kaynaklandığını düşünmüşlerdir.

İngiltere’de, yaşları 4-13,6 arası değişen 38 ağır hemofili hastası ve yaşları 4-15,3 arası değişen 30 sağlıklı çocukla yapılan çalışmada, kontrol grubunun ($2,4\pm 2,8$) DMFT değerlerinin hemofili grubuna göre ($0,7\pm 1,3$) anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, dft değerlerinde ise hemofili grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmadığını ($p=0,21$) bulmuşlardır.⁽²⁰⁶⁾

Boyd ve Kinirons⁽²¹⁷⁾ tarafından, Kuzey İrlanda’da yaşları 2-15 arasında değişen toplam 38 hemofilili çocuk hastada yapılan çalışmanın sonucuna göre, 2-10 yaşları arasında yer alan 29 hastanın süt dişi dentisyonundaki çürük sayısının popülasyona göre düşük, restorasyonu yapılmış diş sayısının ise yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yaşları 7-15 arasında değişen 22 hastanın DMFT değerinin ($0,45\pm 0,76$) de popülasyona göre düşük olduğu bildirilmişlerdir.

İran’da, 2-15 yaş grubundaki 46 konjenital kanama bozukluğuna sahip (faktör eksikleri, von Willebrand hastalığı, Glanzmann Trombastenisi) ve 46 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile yapılan çalışmada, süt ve daimi dentisyonundaki çürük sayısının, konjenital kanama bozukluğuna sahip olan hastalarda daha az olduğunu belirtmiştir. DMFS-DMFT skorları, kanama bozukluğuna sahip hastalarda (sırasıyla $1,13\pm 2,18$, $1,30\pm 2,43$) kontrol grubuna (sırasıyla $1,34\pm 2,08$, $1,62\pm 2,7$) benzer bulunmuştur. Bu durumun nedeninin, son yıllarda kapsamlı sağlık hizmeti programının kurulması ve geliştirilmesinin bir parçası olarak, hastalara bakım merkezlerinde erken yaşlarda topikal F uygulamaları, zorunlu diş hekimi ziyaretleri, hasta ve ebeveynlerin düzenli eğitimi sayesinde olduğunu öne sürmüşlerdir.⁽²¹⁸⁾

Hindistan’da 55 hemofili ve 55 sağlıklı bireyle yapılan diğer bir çalışmada, dft ve DMFT değerlerinin kontrol grubunda ($4,38\pm 4,2$, $0,96\pm 1,32$), hemofili grubuna ($2,02\pm 2,4$, $0,47\pm 0,87$), göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁽²⁰¹⁾

Evangelista ve arkadaşları⁽⁴⁾ tarafından Brezilya'da yaşları 1-18 arasında değişen 40 çocuk ve adölesan ile yaptıkları çalışmada, 1-5 yaş grubundaki çocukların çoğunda çürük bulunmamakla birlikte, dft indeks değeri sağlıklı Brezilyalı çocukların ortalama dft indeks değerinden daha yüksek bulunmuştur.

Pakistan'da ağır tip hemofili A ve B hastası olan 52 birey ve sağlıklı 192 bireyden oluşan kontrol grubu üzerinde yapılan araştırmada, DMFT indeks skorlarının hemofili hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü olduğunu bildirilmiştir.⁽²⁰⁰⁾

Mielnik ve arkadaşları⁽²⁰⁸⁾, yaşları 4-18 arası değişen 80 kanama problemi olan (77 hemofili hastası ve 3 von Willebrand hastası) ve 80 sağlıklı grup ile yaptıkları çalışmada, gruplar arasında diş çürük şiddeti arasında önemli bir farklılık olmadığını, fakat çürük diş sayısı ve yüzeyinin hastalıklı grupta daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

Reddy ve arkadaşlarının⁽²⁰⁹⁾ 60 hemofilili çocukla yaptıkları çalışmada, çocuklar yaş gruplarına (7-9 yaş arası 21 hasta, 10-12 yaş arası 20 hasta, 13-16 yaş arası 19 hasta) göre 3'e ayrılmıştır. Çürük prevalansının hemofili hastalarında yüksek olduğunu ve en yüksek DMFT ve dft skorlarının ise 7-9 yaş grubundaki çocuklarda olduğunu bildirmişlerdir.

Babu ve arkadaşları⁽²¹⁰⁾ tarafından Hindistan'da yaşları 6-16 arası değişen 100 hemofili ve 100 sağlıklı hastayla yapılan çalışmada, hemofilili çocukların DMFT ve dft indeks değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,011$). Çalışma grubundaki diş çürüklerinin daha yüksek prevalansının sebebinin, yüksek şeker tüketimi sıklığı ve uygun olmayan ağız hijyeni alışkanlıklarına bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Hindistan'da Nagaveni ve arkadaşları⁽²⁰⁷⁾ tarafından yaşları 3-18 arası değişen 50 konjenital kanama bozukluğuna sahip ve 50 sağlıklı bireyle yapılan çalışmada, DMFT ve dft indeks değerlerinin sağlıklı grupta (DMFT:1,18±1,16; dft:3,02±3,03) hastalıklı gruba (DMFT:0,56±0,78, dft:0,64±1,63) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Othman ve arkadaşları⁽¹⁹⁴⁾ tarafından yaşları 7-16 arası değişen 50 hemofili ve 50 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada, DMFT ve dft indeks skorlarının hemofili

grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (sırasıyla $p=0,32$; $p=0,86$). Benzer şekilde Kumar ve arkadaşları⁽¹⁹⁸⁾ da, 100 hemofili (41 çocuk 59 yetişkin) hastası ve 100 sağlıklı (36 çocuk 64 yetişkin) bireyle yaptıkları çalışmada DMFT, dft skorlarında farklılık olmadığını bulmuşlardır.

Salem ve arkadaşlarının⁽²⁰³⁾, yaşları 2-15 arası değişen 53 hemofili ve 53 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, iki grup arasında dft ve DMFT skorları arasında anlamlı bir fark yokken (sırasıyla $p=0,66$, $p=0,112$), DMFS skorları hemofili grubunda ($3,79\pm 4,1$) kontrol grubuna ($2,03\pm 4,05$) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun nedeninin, hemofili hastalarında düşük diş ipi kullanımı nedeniyle oluşan çok yüzeyle çürüklerin varlığından kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Hemofili hastalarında kontrol grubuna göre restore edilmiş diş sayısının fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Mısır'da Kabil ve arkadaşları⁽²¹⁵⁾ tarafından 6-12 yaşları arasındaki hemofilili ve sağlıklı çocuklarla yapılan bir çalışmada, çalışmanın başında ve 8 aylık takip süresi boyunca sıkı oral hijyen programının uygulanmasından sonra, hemofilili çocuklarda diş çürüğü prevalansını ve ağız hijyeni durumunu sağlıklı çocuklarla karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmanın başlangıcında hemofilili çocukların ($3,35\pm 1,37$) DMFT indeks değerleri sağlıklı çocuklardan ($2,95\pm 1,42$) yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. dft skorlarına bakıldığında da hemofili grubu ($5,84\pm 2,62$) ve sağlıklı grup ($5,91\pm 3,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Hindistan'da yaşları 0-15 arası toplam 164 hemofili hastasıyla yapılan çalışmada, hemofilili çocuklarda diş çürüğü ve tedavi gereksinimlerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir.⁽²¹⁹⁾

Zwain ve arkadaşları⁽²⁰⁴⁾ tarafından, 7-12 yaş arası konjenital pıhtılaşma bozukluğuna sahip (36 hemofili A, 8 hemofili B, 1 Von Willebrand) 45 hasta ve 45 sağlıklı çocuk ile yapılan çalışmada, çalışma grubunun ($3,58\pm 0,207$) DMFS değerleri kontrol grubuna ($0,73\pm 0,133$) göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, dfs değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir ($p>0,05$). Araştırmacılar çürük oluşumuna neden olan faktörlere maruz kalma süresinin önemli olduğunu, bu

sebeple oral hijyeni ihmal etmenin etkisinin süt dişleri üzerinde daha az, daimi dişlerde ise daha fazla olduğunu düşünmüşlerdir.

Hindistan'da Subramaniam ve arkadaşları⁽²²⁰⁾ tarafından 6-12 yaşları arasında 40 hemofili ve 40 sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmada, ortalama dft ve DMFT skorları hemofili grubunda (1,90±2,20, 0,50±1,26), kontrol grubuna göre (1,50±1,66, 0,28±0,60) daha yüksek kaydedilmiş olup, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir.

Ziebolz ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁴⁾ yaşları 18-60 arası değişen 15 konjenital kanama bozukluğuna sahip (8 hemofili A, 7 von Willebrand hastası) ve 31 sağlıklı hastayla yaptığı çalışmada, DMFT indeksleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,41).

Alpkılıç ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁵⁾, yaşları 6-12 arası değişen 36 hemofili A ve 39 sağlıklı çocukla yaptığı çalışmada, DMFT değerleri hemofilili çocuklarda (3,44±3,30), kontrol grubuna (1,37±1,62) göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş, fakat dft değerlerinde (sirasıyla 3,44±3,43, 3,24±2,62) fark bulunmamıştır. Araştırmacılar süt dişlenme döneminde dft değerleri arasında bir fark olmamasının nedeninin, çocukların beslenme alışkanlıklarında annelerini rol model olarak almalarından dolayı olabileceğini düşünmüşlerdir. Hemofilili ocukların yaşları büyüdükçe hastalıkları hakkında bilgi sahibi olmaları nedeniyle, karma ve daimi dişlenme döneminde dişeti kanaması korkusundan dolayı, diş fırçalamayı ihmal etmeleri ve bu durumun hemofili hastalarının DMFT değerlerinin kontrol grubuna göre daha kötü olmasının nedeni olabileceğini belirtmişlerdir.

İstanbul niversitesi'nde 2009 yılında yapılan bir tez çalışmasında, gruplar arasında sadece çürüklü diş ve yüzey sayısı arasında istatistiksel farklılık olduğunu, hemofili grubunun çürüklü diş ve yüzey sayısının sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁽⁵³⁾

İstanbul'da Marmara niversitesinde 2018 yılında, 5-15 yaş aralığında yer alan 58 hemofili hastası ve 58 sağlıklı hastayla yapılan başka bir tez çalışmasında, hemofilili çocukların (1,57±2,7) dmft ortalamaları sağlıklı çocuklarla (0,45±1,29) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu (p=0,005),

DMFT ortalamaları arasında ise hemofili ($1,28\pm 2,13$) ve kontrol grubu ($0,98\pm 1,18$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını bulmuşlardır ($p=0,362$).⁽²¹¹⁾

İstanbul'da Marmara Üniversitesi'nde 2019 yılında 3-15 yaş aralığındaki 50 hemofili ve 50 sağlıklı çocukla yapılan diğer bir tez çalışmasında, hemofili grubunun ortalama dft ve DMFT indeks değerleri sırasıyla $3,56\pm 3,77$, $2,02\pm 1,94$, kontrol grubunun ise sırasıyla $3,22\pm 2,63$, $0,62\pm 0,86$ 'dır. DMFT indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,001$) bulunurken, dft değerleri arasında anlamlı bir farklılık ($p=0,665$) yoktur.⁽²¹²⁾

Adana'da 8-14 yaş grubunda bulunan 44 hemofili hastası ve 149 sağlıklı çocuk hastayla yapılan tez çalışmasında, DMFT ve dft değerlerine bakıldığında hemofili hastalarında (sırasıyla $5,39\pm 3,044$, $3,16\pm 2,569$) kontrol grubuna göre (sırasıyla $3,70\pm 2,381$, $1,97\pm 2,112$) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.⁽²¹³⁾

Samsun'da yaşları 2-18 arası değişen 38 kanama bozukluğuna sahip (24 hemofili, 7 von Willebrand hastası, 7 nadir faktör eksiklikleri) ve 38 sağlıklı çocukla yapılan diğer bir tez çalışmasında, DMFT ve dft indeks skorlarının hemofili grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu (DMFT indeks skorları sırasıyla $3,75\pm 3,51$; $3,09\pm 2,66$) (dft indeks skorları sırasıyla $6,31\pm 4,65$; $5,96\pm 4,07$), fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir ($p>0,05$).⁽²¹⁴⁾

Çalışmamızın sonuçlarına göre hemofili grubunda başlangıç DMFT değerleri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekken, dft değerleri hemofili grubunda, kontrol grubuna kıyasla, daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. DMFT indeksi ele alındığında, hemofili grubunun DMFT indeksinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bulan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.^(4, 175, 200, 201, 207, 209, 210, 212, 213) dft indeksi ise, hemofili grubu ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak farklılığın bulunmadığı çalışmalarla benzer bulunmuştur.^(113, 175, 194, 198, 203, 204, 206, 212, 214)

5.4. Tükürük Akış Hızı, Tamponlama Kapasitesi ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması

Tükürük oral sağlıkta çok önemli bir rol oynar. Tükürük bileşenlerine bağlı olarak; kayganlaştırma (lubrikasyon), yıkama, sindirim, asitlerin veya bazların nötralizasyonu, demineralizasyona karşı koruma ve ayrıca antimikrobiyal görevi

vardır. Çocuklarda çürük oluşumu üzerinde tükürüğün fizikokimyasal özellikleri (tükürük akış hızı, tükürük pH'sı, tükürük tamponlama kapasitesi ve tükürük viskozite gibi) de etkilidir ve çürük prevalansını yakından ilgilendiren faktörler arasında yer almaktadır.⁽²¹⁶⁾ Erişilebilir kaynaklardan yapılan literatür taramasında, hemofili hastalarının tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitelerini değerlendiren sadece bir çalışma tespit edilebilmiştir. ⁽¹⁹⁷⁾

Litvanya'da 76 hemofilili (27 çocuk, 49 yetişkin) ve 79 sağlıklı (30 çocuk, 49 yetişkin) grupla yapılan çalışmada, hemofilili hastalar ve sağlıklı grup arasında tükürük tamponlama kapasitesi ve tükürük akış hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.⁽¹⁹⁷⁾

Çalışmamızda, tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesi incelenmiş ve çalışma grubunun başlangıç ve 6.ay değerleri ve kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamışken, çalışma grubunun başlangıç ve 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur.

Hemofili hastalarında tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitelerinin incelenmesinde daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

5.5. *S. mutans* ve Laktobasil ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması

Diş çürüğünün başlangıcından Mutans streptokoklarından *S. mutans*'ın ve daha az olarak da *S. sobrinus*'un, ilerlemesinden ise laktobasiller sorumlu olduğu bilinmektedir.^(102, 221) Çürük aktivitesi ve çürük riskinin belirlenmesinde, tükürük içindeki karyojenik bakterilerin sayısı hesaplanmaktadır. Tükürük *S. mutans* seviyesi $\geq 10^6$ cfu/mL ve laktobasil seviyesi $\geq 10^5$ cfu/mL olanlar çürük oluşturma açısından yüksek risk grubunda kabul edilmektedir.⁽²²²⁾

Literatürde hemofili hastalarında *S. mutans* ve laktobasil seviyeleriyle ilgili sınırlı sayıda çalışma olduğu gözlemlenmiştir.^(197, 204, 206, 220, 223) *S. mutans* ve laktobasil seviyelerinin, sağlıklı çocuklarda hemofili hastalarına göre daha yüksek olduğunu belirten sonuçlar olduğu gibi^(197,206,220), sağlıklı çocuklarda hemofili hastalarına göre daha düşük olduğunu rapor eden çalışmalar^(204,223) da bulunmaktadır.

Sonbol ve arkadaşları⁽²⁰⁶⁾ tarafından, 38 hemofili ve 30 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan çalışmada, *S. mutans* ve laktobasil sıklıkları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını,

kontrol grubunda hemofili grubuna göre, streptokok ve aerobik bakteri sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Anaerobik bakteri ve laktobasil sayısının ise, anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubunda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular kontrol grubunda DMFT değerinin yüksek olmasıyla tutarlıdır.

Litvanya'da 2015 yılında 76 hemofilili (27 çocuk, 49 yetişkin) ve 79 sağlıklı (30 çocuk, 49 yetişkin) grupla yapılan çalışmada, *S. mutans* ve laktobasil seviyesi kontrol grubunda hemofili hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur.⁽¹⁹⁷⁾

Hindistan'da 6-12 yaşları arasında 40 hemofili ve 40 sağlıklı bireyle yapılan çalışmada, kontrol grubunda hemofili grubuna göre ortalama *S. mutans* sayısının istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁽²²⁰⁾

Zwain ve arkadaşları⁽²⁰⁴⁾ tarafından, 7-12 yaş arası konjenital pıhtılaşma bozukluğuna sahip (36 hemofili A, 8 hemofili B, 1 Von Willebrand) 45 hasta ve 45 sağlıklı çocuk ile yapılan çalışmada, hastalıklı gruptaki *S. mutans* ve laktobasillerin sayısı sağlıklı gruba göre oldukça yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,01$).

Yaşları 6-12 arası değişen 30 şiddetli hemofili A hastası ve 30 sağlıklı çocuklarla yapılan çalışmada, *S. mutans* ve oral laktobasil sayısının hasta grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur.⁽²²³⁾

Çalışmamızın sonuçlarına göre, çalışma grubunun *S. mutans* seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekken, laktobasil seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Altıncı ay kontrolüne gelen hemofili hastalarının *S. mutans* seviyesinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir azalma görülmüştür. Literatür taraması yapıldığında, çalışmamızdaki gibi hemofilili hastalarının takibini yaparak başlangıç ve 6.ay değerlerini kıyaslayan başka herhangi bir çalışmaya saptanamamıştır.

5.6. Hastalık Şiddeti ile Hemofili Arasındaki İlişkinin Tartışılması

Hemofili hastaları plazma faktör düzeyine göre sınıflandırılmaktadır. Ağır hemofili hastalarında faktör seviyesi %1'in altındadır, orta düzeydeki hemofili hastalarında faktör seviyesi %1-5 arasındadır, hafif hemofilide ise faktör düzeyi %5'in üzerindedir.⁽²⁾

Alpkılıç ve arkadaşları⁽¹⁷⁵⁾ tarafından 6-12 yaşları arası değişen 36 hemofili A ve 39 sağlıklı çocukla yapılan çalışmada, GI, PI, DMFT, dft değerleri hemofili hastalık şiddetine göre gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır. DMFT, PI, GI değerlerinde şiddetli, orta ve hafif hemofili grupları arasında anlamlı bir fark yokken, hafif hemofili hastalarında dft değerlerinin orta ve şiddetli hemofili hastalarından anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Polonya'da yaşları 4-18 arası değişen 80 hasta (77 hemofili, 3 von Willebrand hastası) ve 80 sağlıklı grup ile yapılan araştırmada, çalışma grubunda oral hijyen durumu hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır.⁽²⁰⁸⁾

Hindistan'da Babu ve arkadaşları⁽²¹⁰⁾ tarafından yaşları 6-16 arası değişen, 100 hemofili ve 100 sağlıklı çocukla yapılan çalışmada, PI skorlarında ağır, orta ve hafif şiddetli hemofili gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlemiş olup, ağır ve orta şiddette hemofililer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ortaya konulmuştur. GI değerlerinde ağır, orta ve hafif hemofili gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Ağır ve orta şiddetli hemofili gruplarında GI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. DMFT, dft indeksi karşılaştırıldığında; ağır, orta ve hafif hemofili gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu belirtilmiş olup, ağır ve orta şiddette hemofililer ile ağır ve hafif hemofililer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu bildirmişlerdir.⁽²¹⁰⁾

Salem ve arkadaşları⁽²⁰³⁾ tarafından yaşları 2-15 arası değişen 53 hemofili hastası ve 53 sağlıklı bireyle yapılan çalışmada, hemofili hastalığının şiddetine göre, DMFT, dft, PI, GI değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın sadece GI değerinde bulunduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamız başlangıç değerleri, hemofili şiddetine göre gruplara ayrılıp kıyaslandığında, OHI, PI, GI, diş taşı indeksi, DMFT, dft, tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi, *S.mutans* ve laktobasil miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Aynı veriler 6.ay kontrol randevularında tekrar değerlendirildiğinde sadece tükürük akış hızında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu belirlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamız hemofili hastalarından oluşturulan çalışma grubu ve sağlıklı hastalardan oluşturulan kontrol grubu ile yapılmıştır. Hastaların başlangıç DMFT/dft, PI, OHI, GI, diş taşı indeks skorları değerlendirilmiş, tükürük örnekleri toplanarak tükürük akış hızı, tükürük tamponlama kapasitesi, *S. mutans* ve laktobasil yoğunluğuna bakılmıştır. Altıncı ay kontrol randevularına gelen hemofili hastalarında aynı parametreler tekrar incelenmiştir. Çalışma grubundan başlangıçta ve altıncı ayda elde edilen değerler kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

1-Araştırmamızda, çalışma grubunun OHI, PI, GI, diş taşı indeks skorları kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Altıncı ay kontrolünde, çalışma grubunun OHI, PI, diş taşı indeks skorları iyileşmiş ve kontrol grubuyla aradaki istatistiki fark ortadan kalkmıştır. Çalışma grubunun başlangıç ve 6.ay kontrollerinde OHI, PI, GI, diş taşı indeks değerleri karşılaştırıldığında 6.ayda istatistiki bir düzelme izlenmiştir.

2-Bu araştırmamızın sonucuna göre, hemofili grubunun DMFT ve dft değerleri sağlıklı gruptan daha yüksek olmasına rağmen, istatistiki olarak anlamlı farklılık sadece DMFT indeksinde bulunmaktadır.

3-Tükürük akış hızı ve tamponlama kapasiteleri değerlendirildiğinde, hemofili grubunun başlangıç ve 6. ay kontrol randevularında sağlıklı gruba göre istatistiki olarak anlamlı farklılık mevcut değildir. Çalışma grubunun tükürük akış hızının, 6. ayda başlangıca göre istatistiki olarak anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. Çalışma grubunun başlangıç ve 6.ay tükürük tamponlama kapasiteleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.

4- *S. mutans* miktarı incelendiğinde, çalışma grubunun *S. mutans* miktarının kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiş olup, bu durum çalışma grubunun yüksek DMFT değeri ile uyumluluk göstermektedir. Çalışma ve kontrol grubundan elde edilen laktobasil değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Altı ay sonraki kontrol randevusunda *S. mutans* ve laktobasil değerlerine bakıldığında, çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak farklılık bulunmamaktadır. Çalışma grubunun başlangıç ve altıncı ay

S. mutans miktarı karşılaştırıldığında, 6. ayda başlangıca göre istatistiki bir azalma izlenmiştir, fakat laktobasil miktarları karşılaştırıldığında istatistiki bir fark bulunmamıştır.

5-Hemofili hastaları, hastalık şiddetine göre gruplara ayrılarak incelendiğinde; hemofilili hastaların başlangıç OHI, PI, GI, diş taşı indeksi, DMFT, dft, tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi, *S. mutans* ve laktobasil değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. Hemofili hastalarının 6.ay kontrol randevularındaki OHI, PI, GI, diş taşı indeksi, DMFT, dft, tükürük akış hızı, tükürük tamponlama kapasiteleri, *S. mutans*, laktobasil değerleri karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı farklılığın sadece tükürük akış hızında olduğu saptanmıştır. Tükürük akış hızları değerlendirildiğinde; ağır ve orta şiddette hemofililer ile orta ve hafif hemofililer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir.

Ağız-diş sağlığı programları ve koruyucu tedbirler tüm çocuk diş hekimlerinin temel odak noktası olmalıdır; özellikle hemofili gibi tıbbi sağlık problemleri olan çocuklara özen gösterilmelidir. Hemofilili çocuklar ve ebeveynleri ağız-diş sağlığı bakımı konusunda bilgilendirilmeli ve daha agresif tedavilere ihtiyaç duyulmaması için koruyucu önlemler ve rutin diş hekimi kontrollerinin önemi anlatılmalıdır. Bu ağız-diş sağlığı programları ve koruyucu önlemler sayesinde, konservatif tedavi, diş çekimi ve faktör kullanımı ihtiyacı önemli ölçüde azaltılabilecektir.

Çalışmamızın sonucuna göre hemofili hastalarına oral hijyen eğitimlerinin verilmesi, dental tedavi ihtiyaçlarının karşılanması ve düzenli takiplerinin yapılmasının önemli olduğu ve 6 ay gibi kısa bir sürede ağız-diş sağlığı durumlarının sağlıklı bireylerle aynı seviyeye gelebileceği gözlemlenmiştir.

Hemofili hastaları ağız-diş sağlığı ve dental tedaviler için özel bir hasta grubunu oluşturduğundan, hastaların tedavisinde hematologlar, diş hekimleri ve uzman diş hekimleri multidisipliner bir tedavi yaklaşımı sergilemelidir.

KAYNAKLAR

1. World Federation Hemophilia. Guidelines For The Management Of Hemophilia. Hemophilia WFH. 2012.
2. Türk Hematoloji Derneği. Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2011.
3. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2018. Hemophilia WFO 2019.
4. Evangelista L, Lima C, Idalino R, Lima M, Moura L. Oral health in children and adolescents with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(6):778-83.
5. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2014;(40):571-6.
6. Ankara Hemofili Derneği. Hemofilinin Tarihçesi. 2017.
7. Özkan A. Kalıtsal Nedenli Koagülasyon Defektleri. Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi.2003;75-86
8. Suchitra SA, Susmita NS. Disorders of Coagulation. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th Edition. London, UK: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2016;279-333.
9. Sonis AL, Musselman RJ. Oral bleeding in classic hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;53(4):363-6.
10. Daneswari V, Reddy A. Oral Hygiene Status and Treatment Needs among Haemophilic Children in Telangana State and Andhra Pradesh State. *Ann Med Health Sci Res*. 2017;(7):28-31
11. Zaliuniene R, Peciuliene V, Brukiene V, Aleksejuniene J. Hemophilia and oral health. *Stomatologija*. 2014;16(4):127-31.
12. Johnson WT, Leary JM. Management of dental patients with bleeding disorders: review and update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;66(3):297-303.
13. Ak G, Ünür M, Zülfikar B. Hemofili hastalarında ağız-diş sağlığı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 1998;18(2):141-4.
14. Agarwal L, Gupta A, Kulshrestha R. Bleeding Disorders in Orthodontics and Their Management - A Review. *Journal of Dental Sciences*. 2016;4(3):114-7.

15. Abrisham M, Tabrizizadeh M, Ghateh A. Knowledge of oral hygiene among hemophilic patients referred to Iranian Hemophilia Society. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2009;3(2):60-3.
16. Boggio L. Hemofililer: Klinik Bulgular, Tanı ve Tedavi. *Hematolog*. 2012;(2):24-50.
17. Žaliūnienė R. Different aspects of oral health, dental treatment needs and oral health-related quality of life In Lithuanian patients with haemophilia—a case control study: Vilnius University; 2016, Doctoral Dissertation.
18. Carcao MD, MD, FRCPC. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2012;(38):727–34.
19. Mansouritorghabeh H. Clinical and laboratory approaches to hemophilia A. *Iran J Med Sci*. 2015;40(3):194.
20. Schafer AI, Goldman L. Kalıtsal Koagülasyon Bozuklukları, Kanama ve Trombozlu Hastaya Yaklaşım. *Goldman's Cecil medicine*. Çeviren: ÜNAL S. Güneş Tıp Kitabevleri; 2015; 1121-2,37.
21. Peyvandi F, Jayandharan G, Chandy M, Srivastava A, Nakaya S, Johnson M, et al. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006;12:82-9.
22. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*. 1984;312(5992):326-30.
23. Lakich D, Kazazian HH, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet*. 1993;5(3):236-41.
24. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne J-M, Ludwig M, Fregin A, Eigel A, et al. Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet*. 2001;69(1):75-87.
25. Green P, Bentley D, Mibashan R, Nilsson I, Giannelli F. Molecular pathology of haemophilia B. *EMBO J*. 1989;8(4):1067-72.

26. Çilingir O, Müslümanoğlu MH, Özdemir M, Kavaklı K, Solak M, Artan S. Türk hemofili B hastalarında faktör IX geni mutasyonları. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2005;6(1):1-6.
27. Knöll A, Ketterling RP, Sommer SS. Absence of somatic mosaicism in 17 families with hemophilia B: an analysis with a sensitivity 10-to 1000-fold greater than that of sequencing gels. *Hum Genet*. 1996;98(5):539-45.
28. Sanders BJ, Shapiro AD, Hock RA, Weddell JA, Belcher CE. Management of the Medically Compromised Patient: Hematologic Disorders, Cancer, Hepatitis, and AIDS. In: Dean JA, McDonald RE, Avery DR, editors. *McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent*. Mosby Elsevier, 2011;487-95.
29. Özer S, Kazancı NÖ, Sönmezgöz E, Ünüvar Ş, Akbulut N. A Rare Seen Hemorrhage Disorder: Factor XI Deficiency Hemophilia C. *Meandros Med Dent J*. 2018;19(1):75-8
30. Asakai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazi jews in Israel. *N Engl J Med*. 1991;325(3):153-8.
31. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79(2):196-200.
32. Paolo JD, Montgomery RR, Gill JC, Flood V. Hemophilia and von Willebrand Disease. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S, editors. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8 ed: Saunders; 2014;1028-50.
33. Foundation NH. Hemophilia A (Factor VIII Deficiency) 2013 [Available from: <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=180&contentid=45>](Access time:10.08.2020).
34. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*.2012;7(1):24.
35. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10(1):86-90.
36. Luck Jr JV, Silva M, Rodriguez-Merchan CE, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004;12(4):234-45.

37. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol.* 2008;143(5):632-40.
38. Zülfiyar B. Hemofilide Görülen Ortopedik Problemler: Türkiye Hemofilgi Derneği; [Available from: <http://www.turkhemoder.org/sayfa/56/hemofilide-gorulen-ortopedik-problemler>. (Erişim Zamanı:10.08.2020)
39. Zülfiyar B. Hemofili. *Turkiye Klinikleri Journal Pediatric Sciences.* 2005;1(3):53-68.
40. Rodriguez-Merchan E. Orthopaedic surgery for persons with haemophilia: General principles. *The Haemophilic Joints: New Perspectives Blackwell Publishing Ltd, Oxford.* 2003:3-11.
41. Goodfellow J, Fearn CdA, Matthews J. Iliacus haematoma: A common complication of haemophilia. *The Journal of bone and joint surgery British volume.* 1967;49(4):748-56.
42. Green D. *Linked by Blood: Hemophilia and AIDS.* London: Academic Press-Elsevier; 2016.
43. Rizza C, Kernoff PA, Matthews J, McLennan C, Rainsford S. A comparison of coagulation factor replacement with and without prednisolone in the treatment of haematuria in haemophilia and Christmas disease. *Thromb Haemost.* 1977;37(01):1086-90.
44. Prentice C, Lindsay R, Barr R, Forbes C, Kennedy A, McNicol G, et al. Renal complications in haemophilia and Christmas disease. *QJM: An International Journal of Medicine.* 1971;40(1):47-61.
45. Quon D, Konkle B. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(4):683-5.
46. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood reviews.* 2013;27(4):179-84.
47. Study HGD. Prevalence and incidence of intracranial haemorrhage in a population of children with haemophilia. *Haemophilia.* 1999;5(5):306-12.
48. Nuss R, Soucie JM, Evatt B. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol.* 2001;68(1):37-42.

49. Won S, Cruz A. Spontaneous Intracranial Hemorrhage in Severe Hemophilia A: A Rare Cause of Seizure in a Young Child. JETEM 2019;4(3):17.
50. Kitchens CS. Retropharyngeal hematoma in a hemophiliac. South Med J. 1977;70(12):1421-2.
51. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. Joint Bone Spine. 2002;69(6):556-9.
52. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. Haemophilia. 2009;15(1):253-60.
53. Başkirt RE. Hemofili Hastalarında Ağız Ve Diş Sağlığının Yaşam Kalitesi Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi 2009, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Gülsüm AK) .
54. Thomas A. The bleeding child; is it NAI? Arch Dis Child. 2004;89(12):1163-7.
55. Lossing TS, Kasper CK, Feinstein DI. Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. Blood. 1977;49(5):793-7.
56. Tekin S. Erişkin Hematoloji Polikliniğine Başvuran Hemofili A ve Hemofili B Hastalarımızın Klinik Ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi, Uzmanlık Tezi 2018, Diyarbakir (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ).
57. Schramm W. Towards the best use of safe clotting factor concentrates. Hämostaseologie. 1996;(16):269-73.
58. Lee A, Boyle C, Savidge G, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. Br Dent J. 2005;198(1):33-8.
59. Kavaklı K. Hemofili Rehberi 2014. Meta Basım Matbaacılık 2014;(2).
60. Foundation NH. History of Bleeding Disorders 2018 [Available from: <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-ofBleeding-Disorders>. (Access Time:10.08.2020)
61. Türk Hemofili Derneği. Hematolog. Editör Özcan M, Ağustos 2012;(2).

62. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders: A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' organisation (UKHCDO) Guideline Approved By The British Committee For Standards In Haematology. *Haemophilia*. 2008;14(4):671-84.
63. Brettler DB. Recombinant coagulation factor products. *Haemophilia*. 1995;1(3):155-8.
64. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1349-55.
65. Gringeri A, Mannucci P, Centres IAoH. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2005;11(6):611-9.
66. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(11):815-32.
67. Tekgündüz E. Plazma ve Plazma Kökenli Kan Ürünlerinin Transfüzyonu. In: Ülkü B, Soysal T, editors. *Herkes İçin Transfüzyon Tıbbı*. İstanbul CTF Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları: Deomed Medikal Yayıncılık; 2005;163-74.
68. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 179-86.
69. de la FUENTE B, Kasper CK, Rickles FR, Hoyer LW. Response of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease to treatment with desmopressin. *Ann Intern Med*. 1985;103(1):6-14.
70. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515-21.
71. Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. Clinical indications for desmopressin (DDAVP) in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Rev*. 1991;5(3):155-61.
72. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):563-8.

73. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;(14):15-20.
74. Sica DA, Gehr TW. Desmopressin. *Drug Safety*. 2006;29(7):553-6.
75. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2005;27(6):330-2.
76. Stajčić Z. The combined local/systemic use of antifibrinolytics in hemophiliacs undergoing dental extractions. *Int J Oral Surg*. 1985;14(4):339-45.
77. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-53.
78. Hvas AM, Sørensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sørensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2408-14.
79. Coetzee M. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-4.
80. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5(6):392-6.
81. Soreff J. Joint debridement in the treatment of advanced hemophilic knee arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1984;(191):179-84.
82. Gamble JG, Bellah J, Rinsky L, Glader B. Arthropathy of the ankle in hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73(7):1008-15.
83. Friedman KD, Rodgers GM. Inherited Coagulation Disorders. In: Wintrobe MM, Greer JP, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th Ed: Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2004;1622-38.
84. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood*. 2004;104(7):2060-4.
85. Valentino L, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots W. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia*. 2007;(13):10-3.

86. Leslie R, Catherine M. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol.* 2007;136(6):777-87.
87. Arnold WD, Hilgartner M. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59(3):287-305.
88. Ananyeva NM, Lacroix-Desmazes S, Hauser CA, Shima M, Ovanesov MV, Khrenov AV, et al. Inhibitors in hemophilia A: mechanisms of inhibition, management and perspectives. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;15(2):109-24.
89. Kavaklı K. Hemofili Hastalarında Faktör VIII Ve IX İnhibitörleri. *Türk Hematoloji Derneği. Hematolog.* 2012(2):44-51.
90. Kavaklı K, Yesilipek A, Antmen B, Aksu S, Balkan C, Yılmaz D, et al. The value of early treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2010;16(3):487-94.
91. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003;361(9371):1801-9.
92. Mannucci PM. Clinical evaluation of viral safety of coagulation factor VIII and IX concentrates. *Vox sanguinis.* 1993;64(4):197-203.
93. Horowitz B, Prince A, Hamman J, Watklevicz C. Viral safety of solvent/detergent-treated blood products. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1994;(5):21-8.
94. Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, Mandalaki T, De Moerloose P, White GC, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood.* 2002;100(5):1584-9.
95. Soucie JM, Richardson LC, Evatt BL, Linden JV, Ewenstein BM, Stein SF, et al. Risk factors for infection with HBV and HCV in a large cohort of hemophiliac males. *Transfusion.* 2001;41(3):338-43.
96. Millar C, Connor N, Dolan G, Lee C, Makris M, Wilde J, et al. Risk reduction strategies for variant Creutzfeldt–Jakob disease transmission by UK plasma products and their impact on patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2010;16(2):305-15.
97. Pablos-Mendez A, Netto EM, Defendini R. Infectious prions or cytotoxic metabolites?. *Lancet.* 1993;341(8838):159-61.

98. Bagramian RA, Garcia-Godoy F, Volpe AR. The global increase in dental caries. A pending public health crisis. *Am J dent.* 2009;22(1):3-8.
99. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet.* 2007;369(9555):51-9.
100. Struzycka I. The oral microbiome in dental caries. *Pol J Microbiol.* 2014;63(2):127-35.
101. Larsen M. Chemical events during tooth dissolution. *J Dent Res.* 1990;69(2):575-80.
102. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):1-16.
103. Lingstrom P, Van Houte J, Kashket yS. Food starches and dental caries. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(3):366-80.
104. Cameron A, Widmer R. *Handbook of Pediatric Dentistry.* 3 ed. London. Philadelphia. : Mosby-Wolfe; 2008.
105. Usha C, Sathyanarayanan R. Dental caries-A complete changeover (Part I). *J Conserv Dent.* 2009;12(2):46-54.
106. Fejerskov O. Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(1):5-12.
107. McDonald R, Avery D. *McDonald and Avery Dentistry for the Child and Adolescent 9th Edition* Dean J, editor: Mosby; 2010.
108. Jurić H. Current possibilities in occlusal caries management. *Acta Med Acad.* 2013;42(2):216-22.
109. Axelsson P. *Diagnosis and risk prediction of dental caries: Quintessence Publishing Company Chicago; 2000.*
110. Özer S, Gönülol N, Tunç EŞ, Ay T. Farklı polimerizasyon protokolleri ve yüzey uygulama metodlarının iki farklı fissür örtücünün makaslama bağlanma dayanım kuvveti üzerine etkisi. *Acta Odontologica Turcica.* 2016;33(1):18-23.
111. Oya U, Dörter C. Fissür Örtücüler Ve Kullanım Alanları. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry.*42(3-4):25-30.
112. Pinkham JR, Casamassimo PS. *Çocuk Diş Hekimliği: Bebeklikten Ergenliğe. Çeviren: Tortop T, Tulunoğlu Ö.* 4 ed, Atlas Kitapçılık; 2009.

113. Subramaniam P, Girish Babu K, Jayasurya S. Evaluation of solubility and microleakage of glass carbomer sealant. *J Clin Pediatr Dent.* 2015;39(5):429-34.
114. Sungurtekin E, Öznurhan F, Öztaş N. Pit ve fissür sealant uygulamaları: Sistematik bir derleme. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2010;27(2):145-9.
115. dos Santos APP, Nadanovsky P, de Oliveira BH. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013;41(1):1-12.
116. Koray F. Diş çürükleri, Altın matbaacılık, İstanbul, 1981.
117. Aps JK, Martens LC. The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int.* 2005;150(2-3):119-31.
118. Büyükakyüz N, Öztürk M. Tükürüğün Yapısı ve Tanı Açısından Önemi. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci.* 2012;18(2):191-7
119. Mandel ID. Relation of saliva and plaque to caries. *J Dent Res.* 1974;53(2):246-66.
120. Çakir FY, Gürkan S, Attar N. Çürük mikrobiyolojisi. *Hacettepe Diş Hek Fak Derg.* 2010;34(3):78-91.
121. GÖKAY N. Bakteri-Diş Çürüğü İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Restorative Dentistry-Special Topics.* 2016;2(1):9-13.
122. Duchin S, Van Houte J. Relationship of *Streptococcus mutans* and *lactobacilli* to incipient smooth surface dental caries in man. *Biology, Medicine.* 1978;23(9):779-86.
123. Chokshi A, Mahesh P, Sharada P, Chokshi K, Anupriya S, Ashwini B. A correlative study of the levels of salivary *Streptococcus mutans*, *lactobacilli* and *Actinomyces* with dental caries experience in subjects with mixed and permanent dentition. *Journal of oral and maxillofacial pathology. J Oral Maxillofac Pathol.* 2016;20(1):25-8.

124. Toi C, Mogodiri R, Cleaton-Jones P. Mutans streptococci and lactobacilli on healthy and carious teeth in the same mouth of children with and without dental caries. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2000;12(1):35-41.
125. Anil S, Anand PS. Early childhood caries: prevalence, risk factors, and prevention. *Front Pediatr*. 2017;(5):157.
126. Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, Moeschberger ML, Kenyon SG, Galvin JL, et al. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *J Clin Microbiol*. 2002;40(3):1001-9.
127. Bachtiar EW, Bachtiar BM. Relationship between *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* in early childhood caries, evaluated by quantitative PCR. *F1000Res*. 2018;(7):1645.
128. Türkmen B, Ayhan K, Altuntaş EG. Dental Plak Oluşumundan Sorumlu Mikroorganizmalar ve Bunların Tüketilen Gıdalarla İlişkisi. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*.5:51-61.
129. Newman H. The relation between plaque and dental caries. *J R Soc Med*. 1986;79(14):1-5.
130. Thylstrup A, Fejerskov O. eds. *Textbook of clinical cariology*. 2nd ed Copenhagen, Munksgaard 1994.
131. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22(1):121-35.
132. Quigley GA, Hein JW. Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing. *J Am Dent Assoc*.1962;65(1):26-9.
133. Moynihan P, Petersen PE. Diet, nutrition and the prevention of dental diseases. *Public Health Nutr*. 2004;7(1A):201-26.
134. Weiss RL, Trithart AH. Between-meal eating habits and dental caries experience in preschool children. *Am J Public Health Nations Health*. 1960;50(8):1097-104.
135. Grigaluskienė R, Slabšinskienė E, Vasiliauskienė I. Biological approach of dental caries management. *Stomatologija*. 2015;17(4):107-12.

136. Levine R, Nugent Z, Rudolf M, Sahota P. Dietary patterns, toothbrushing habits and caries experience of schoolchildren in West Yorkshire, England. *Community Dent Health*. 2007;24(2):82-87.
137. Curzon J, Espeland M, Shields C. Cariogenic potential of foods II. *R. Caries Res*. 1994;28:106-15.
138. Mathur VP, Dhillon JK. Dental caries: a disease which needs attention. *Indian J Pediatr*. 2018;85(3):202-6.
139. Touger-Decker R, Van Loveren C. Sugars and dental caries. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(4):881S-92S.
140. Akar Ç. Türkiye’de Ağız-Diş Sağlığı Hizmetlerinin Strateji Değerlendirmesi. Türk Dişhekimleri Birliği Yayınları. Ankara 2014.
141. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods: World Health Organization; 2013.
142. Kılınç G, Çetin M, Ellidokuz H. Çocuklarda Tükürük Akım Oranı ve pH ile Diş Çürüğü İlişkisi. *J Pediatr Res*. 2015;(2):87-91.
143. Dodds MW, Johnson DA, Yeh C-K. Health benefits of saliva: a review. *J Dent*. 2005;33(3):223-33.
144. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162-69.
145. Kumar B, Kashyap N, Avinash A, Chevuri R, Sagar MK, Kumar S. The composition, function and role of saliva in maintaining oral health: A review. *International Journal of Contemporary Dental & Medical Reviews*. 2017;1-6.
146. Can M, Can He, Ayhan H, Ömürlü H. Çürüğe Eğilimli ve Çürüğe Dirençli Bireylerin Tükürük Alkalen Fosfataz Aktiviteleri ile Kalsiyum ve Fosfor Seviyelerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci*. 1997;3(1):38-40.
147. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu CYS. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):128-41.
148. Foglio-Bonda P, Migliario M, Rocchetti V, Pattarino F, Foglio-Bonda A. Daily and annually variation of unstimulated whole saliva flow rate and pH and their relation

with body profile in healthy young adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(18):2538-45.

149. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):197-212.

150. Akkaş İ, Toptaş O, Özan F. Ağız kuruluğu. *Acta Odontologica Turcica.* 2014;31(1):54-60.

151. Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil.* 2007;34(10):711-23.

152. Emekli N, Yarat A, Kadir T, Akbay T, Çorak A, Pişiriciler R. Tükürük: Histolojisi, Fizyolojisi, Mikrobiyolojisi ve Biyokimyasi. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.

153. Thaweboon S, Thaweboon B, Nakornchai S, Jitmaitree S. Salivary secretory IgA, pH, flow rates, mutans streptococci and Candida in children with rampant caries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008;39(5):893-9.

154. Leone CW, Oppenheim FG. Physical and chemical aspects of saliva as indicators of risk for dental caries in humans. *J Dent Educ.* 2001;65(10):1054-62.

155. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc.* 1989;119(2):298-304.

156. Edgar W. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J.* 1992;172(8):305-12.

157. Karaoğlanoğlu A, Çolak A. Tükürük Akış Hizi, Ph Ve Tamponlama Kapasitesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2001(2):59-62.

158. Siso Şh, Hürmüzlü F. Çürük Aktivite Testleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2005(2):113-8.

159. Bagherian A, Asadikaram G. Comparison of some salivary characteristics between children with and without early childhood caries. *Indian J Dent Res.* 2012;23(5):628-32.

160. Aframian D, Davidowitz T, Benoliel R. The distribution of oral mucosal pH values in healthy saliva secretors. *Oral Dis.* 2006;12(4):420-3.

161. Hamada S, Slade HD. Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Rev.* 1980;44(2):331-84.
162. Cvitkovitch D. Genetic competence and transformation in oral streptococci. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2001;12(3):217-43.
163. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):613-30.
164. Clarke JK. On the bacterial factor in the aetiology of dental caries. *Br J Exp Pathol.* 1924;5(3):141-7.
165. Beighton D. The complex oral microflora of high-risk individuals and groups and its role in the caries process. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(4):248-55.
166. Bratthall D. Demonstration of five serological groups of streptococcal strains resembling *Streptococcus mutans*. *Odont Revy.* 1970;(21):143-52.
167. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. *Aust Dent J.* 2000;45(4):235-45.
168. White G, Cooney C, Sinskey A, Miller S. Continuous culture studies on the growth and physiology of *Streptococcus mutans*. *Journal of Dental Research.* 1976;55(2):239-43.
169. Beyar İ. Anneden Bebeğine Aktarılan Çürük Oluşturucu Bakterilerin Bebeğin Ağız Sağlığına Etkileri. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 20(1):57-63.
170. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev.* 1986;50(4):353-80.
171. Badet C, Thebaud N. Ecology of lactobacilli in the oral cavity: a review of literature. *Open Microbiol J.* 2008;(2):38-48.
172. Erganiş O, Öztürk A. *Oral Mikrobiyoloji & İmmünoloji: Nobel Tıp Kitapevleri*, 2003.
173. Van Houte J. Role of micro-organisms in caries etiology. *J Dent Res.* 1994;73(3):672-81.

174. Ziebolz D, Stühmer C, Hornecker E, Zapf A, Mausberg R, Chenot J. Oral health in adult patients with congenital coagulation disorders—a case control study. *Haemophilia*. 2011;17(3):527-31.
175. Baskirt EA, Albayrak H, Ak G, Erdem AP, Sepet E, Zulfikar B. Dental and periodontal health in children with hemophilia. *The Journal of Coagulation Disorders*. 2009;1(1):1-4.
176. Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z. Bone density status in bleeding disorders: where are we and what needs to be done? *J Bone Metab*. 2017;24(4):201-6.
177. Alioglu B, Selver B, Ozsoy H, Koca G, Ozdemir M, Dallar Y. Evaluation of bone mineral density in Turkish children with severe haemophilia A: Ankara hospital experience. *Haemophilia*. 2012;18(1):69-74.
178. Megson E, Kapellas K, Bartold PM. Relationship between periodontal disease and osteoporosis. *Int J Evid Based Healthc*. 2010;8(3):129-39.
179. Dougall A, Fiske J. Access to special care dentistry, part 5. Safety. *Br Dent J*. 2008;205(4):177-90.
180. Coşkunes F, Doğan Ö. Kanama bozukluğu olan hastalarda dental yaklaşım. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2012;16(1):83-90.
181. Katz JO, Terezhalmay GT. Dental management of the patient with hemophilia. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*. 1988;66(1):139-44.
182. Brewer A, Correa ME. Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2005;(11):504-9.
183. Gupta A, Epstein JB, Cabay RJ. Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. *J Can Dent Assoc*. 2007;73(1):77-83.
184. Geffner I, Porteous JR. Haemorrhage and pain control in conservative dentistry for haemophiliacs. *Br Dent J*. 1981;151(8):256-58.
185. Açıkgöz M, Güven G, Zulfikar B, Gülsüm A. Oral Cerrahide Hemofili Hastalarına Güncel Yaklaşımlar-Current Surgical Procedures for Hemophilic Patients in Oral Surgery. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*.47(3):33-40.
186. Kumar JN, Kumar RA, Varadarajan R, Sharma N. Specialty dentistry for the hemophiliac: Is there a protocol in place? *Indian J Dent Res*. 2007;18(2):48-54.

187. Shaheen SV, Mohammed KM, Vinod MB, Ahmed MB, Mohamed KS, Jimly KJ. Hemophilic patients and orthodontics. *Int J Oral Care Res* 2019;(7):18-20
188. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21(6):533-51.
189. Greene JG, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc.* 1964;68(1):7-13.
190. Mummolo S, Marchetti E, Giuca MR, Gallusi G, Tecco S, Gatto R, et al. In-office bacteria test for a microbial monitoring during the conventional and self-ligating orthodontic treatment. *Head Face Med.* 2013;9(1):7.
191. Şener E, Gürhan C, Coşgun E, Mert A. Sistemik Hastalık Varlığının Dental Tedavi Gereksinimi İle Yaşam Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi. 2017;38(1): 54-61.
192. Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi K, Bowles L, Hart D. Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2012;18(4):510-5.
193. Parry J, Khan F. Provision of dental care for medically compromised children in the UK by general dental practitioners. *Int J Paediatr Dent.* 2000;10(4):322-7.
194. Othman N, Sockalingam SNM, Mahyuddin A. Oral health status in children and adolescents with haemophilia. *Haemophilia.* 2015;21(5):605-11.
195. Zaliuniene R, Aleksejuniene J, Peciuliene V, Brukiene V. Dental health and disease in patients with haemophilia—a case-control study. *Haemophilia.* 2014;20(3):e194-8.
196. Ngoc VTN, Van Nga TD, Chu DT, Anh LQ. Pulpotomy management using laser diode in pediatric patient with severe hemophilia A under general anesthesia—A case report. *Spec Care Dentist.* 2018;38(3):155-9.
197. Žaliūnienė R, Aleksejūnienė J, Brukienė V, Pečiulienė V. Do hemophiliacs have a higher risk for dental caries than the general population? *Medicina.* 2015;51(1):46-56.
198. Kumar M, Pai KM, Kurien A, Vineetha R. Oral hygiene and dentition status in children and adults with hemophilia: A case-control study. *Spec Care Dentist.* 2018;38(6):391-4.

199. Alpkilic Baskirt E, Ak G, Zulfikar B. Oral and general health-related quality of life among young patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(1):193-8.
200. Azhar S, Yazdanie N, Muhammad N. Periodontal status and IOTN interventions among young hemophiliacs. *Haemophilia*. 2006;12(4):401-4.
201. Jangra B, Goswami M. Assessment of Dental Caries Experience and Periodontal Health Status among Children with Haemophilia in New Delhi, India-A Case Control Study. *Oral Health Prev Dent*. 2017;15(2):131-7.
202. Gaddam K, Nuvvula S, Nirmala S, Kamatham R. Oral health status among 6- to 12-year-old haemophilic children—An educational intervention study. *Haemophilia*. 2014;20(4):e338-e41.
203. Salem K, Seyyedkhamesi S, Aminian M. Evaluation of Oral and Dental Health Status in Hemophilic Children and Adolescents in the City of Rasht. *J Pediatr Res* 2018;5(4):182-6
204. Zwain AM, Al-Ameen MMM, Al-Alousi WS. Oral health status and caries related microflora among children with congenital coagulation disorders (Comparative study). *Journal of University of Babylon*. 2012;20(1):335-42.
205. Noor N, Maxood A, Acosta de Camargo M, Bolívar M, Giunta C, Mora K. Dental management of haemophilic pediatric patients. *Revista de Odontopediatria Latinoamericana*. 2015;5(1).
206. Sonbol H, Pelargidou M, Lucas V, Gelbier M, Mason C, Roberts G. Dental health indices and caries-related microflora in children with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(5):468-74.
207. Nagaveni N, Arekal S, Poornima P, Hanagawady S, Yadav S. Dental health in children with congenital bleeding disorders in and around Davangere: A case-control study. *Journal of Indian society of pedodontics and preventive dentistry*. 2016;34(1):76-81.
208. Mielnik-Błaszczak M. Evaluation of dentition status and oral hygiene in Polish children and adolescents with congenital haemorrhagic diatheses. *Int J Paediatr Dent*. 1999;9(2):99-103.

209. Reddy KS, Reddy NV, Niharika P, Reddy MA, Danaeswari V, Noorjahan M. Oral Health Status and Treatment Needs among Hemophilic Children in Hyderabad, Telangana, India. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019;12(1):30-2.
210. Babu NV, Shah M, Patel P. Oral health status in children with haemophilia-a comparative study. *The Journal of Haemophilia Practice.* 2016;3(2):43-7.
211. Güler EGA. Kanama Bozukluğu Olan Çocuklarda Ortodontik Yaklaşımlar. Marmara Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2018, İstanbul (Danışman Prof. Dr. Ş. İlknur TANBOĞA).
212. Khlef Mn. Evaluation Of The Oral And Dental Health Of Children With Hemophilia In Turkey. Marmara University. Institute Of Health Sciences, Master Thesis, 2019, İstanbul (Supervisor Prof. Dr. Ilknur Tanboga).
213. Yazicioğlu İ. Çukurova Bölgesinde Yaşayan Pediatrik Hemofili Ve Von Willebrand Hastalarında Ağız Sağlığının Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri. Çukurova Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2013, Adana (Danışman Doç. Dr. M. Cem DOĞAN).
214. Karahasanoğlu I. Hemofili Hastası Olan Çocuklarda D Vitamini Seviyesinin Ağız-Diş Sağlığı Ve Dental Gelişim Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2017, Samsun (Danışman Prof. Dr. Aysun AVŞAR).
215. Kabil N, El Alfy M, Metwalli N. Evaluation of the oral health situation of a group of Egyptian haemophilic children and their re-evaluation following an oral hygiene and diet education programme. *Haemophilia.* 2007;13(3):287-92.
216. Animireddy D, Bekkem VTR, Vallala P, Kotha SB, Ankireddy S, Mohammad N. Evaluation of pH, buffering capacity, viscosity and flow rate levels of saliva in caries-free, minimal caries and nursing caries children: An in vivo study. *Contemp Clin Dent.* 2014;5(3):324-28.
217. Boyd D, Kinirons M. Dental caries experience of children with haemophilia in Northern Ireland. *Int J Paediatr Dent.* 1997;7(3):149-53.
218. Salem K, Eshghi P. Dental health and oral health-related quality of life in children with congenital bleeding disorders. *Haemophilia.* 2013;19(1):65-70.

219. Saxena S, Shashikiran N. Prevalence of dental caries and treatment needs among hemophilic children of Kota city, Rajasthan. *Ann Essences Dent.* 2010;(2):18-21.
220. Subramaniam P, KL GB, Kumar S. Evaluation Of Dental Caries Status and Level of Plaque Streptococcus Mutans of Haemophilic Children. *Int J Oral Health Med Res.* 2016;3(3):1-4.
221. Kizilci E, Özalp N. Çocuklara Streptokokkus Mutans Geçişinin Değerlendirilmesi: Etkili Faktörler Ve Enfektivite Penceresi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.*25;71-76.
222. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent.* 2004;28(1):47-52.
223. AlDhaher ZA, Almelan MF, Alhadi LM. Comparison between severe haemophilic A and healthy children in Streptococcus mutans, oral Lactobacilli and Candida albicans counts. *J Bagh College Dentistry* 2012;24(3):149-53.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi

T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU 2018		
KARAR		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Hüseyin KARAYILMAZ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hemofili Hastası Çocuk ve Adölesanlarda Ağız ve Diş Sağlığı Bulgularının İncelenmesi	
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 845	Tarih: 05.12.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arslan YAKAR
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Mehmet CANPOLAT
Üye

Prof.Dr. Dilan İNAN
Üye

Prof.Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr. Bilal KARSLI
Üye

Prof.Dr. Oğuz DURSUN
Üye

Doç. Dr. Gülten Özgü BAĞSAI
Üye

Doç. Dr. Dilan KIPMEN KORGUN
Üye

Doç. Dr. Barış KAYA
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Metin TÜRKAY
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye (İznil)

Engin ALTUN
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye (İznil)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	KÜBRA	Uyruğu	T.C.
Soyadı	ÇALIŞIR (YILMAZ)	Tel no	
Doğum tarihi	23.11.1993	e-posta	dtkubiss@outlook.com

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Samsun Atatürk Anadolu Lisesi	2011
Lisans/Yüksek Lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2016
Doktora/Uzmanlık	Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2020

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Araş. Gör.	Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2017-2020

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	Tıpdil	82,5

Bildiriler:

Güngör Ö., Yılmaz K., Çiftçi Z.Z., Mihçi E., Karayılmaz H., "DiGeorge Sendromu'nda ağız içi bulgular ve tedavi yaklaşımı: 4 Olgu", Türk Pedodonti Derneği 24.Bilimsel Kongresi, ANTALYA, TÜRKİYE, 19-22 Ekim 2017, ss.266-267

Güngör Ö., Yılmaz K., İŞBİLİR Ş., Oral Bölgede Hemanjiom Bulguları ve Tedavi Yaklaşımı: Olgu Sunumu. ", İzmir Diş Hekimleri Odası 26. Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, İZMİR, TÜRKİYE, 9-11 Kasım 2018, pp.89-89

Yılmaz K., Karayılmaz H., Güngör Ö., Çiftçi Z.Z., "Bir Epidermolizis Bülloza (Kelebek Hastalığı) Olgusunda Ağız ve Diş Sağlığı Yaklaşımı", 2nd International Health Sciences and Life Congress, BURDUR, TÜRKİYE, 24-27 Nisan 2019, pp.356-356

Yılmaz K., Karayılmaz H., "Hemofili Hastası Çocuk ve Adölesanlarda Ağız ve Diş Sağlığı Bulgularının İncelenmesi: Pilot Çalışma ", 2nd International Health Sciences and Life Congress, BURDUR, TÜRKİYE, 24-27 Nisan 2019, pp.355-355

Bektaş K., Yılmaz K., Çiftçi Z.Z., GÜNGÖR Ö., KARAYILMAZ H., "ÇOCUKLARDA DİŞ ÇEKİMİ NEDENLERİ", 26. Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi, ANTALYA, TÜRKİYE, 10-13 Ekim 2019, pp.370-371

Yılmaz K., Karayılmaz H., Küpesiz O.A., "HEMOFİLİ HASTASI ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA AĞIZ, DİŞ SAĞLIĞI BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ", 26. Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi, ANTALYA, TÜRKİYE, 10-13 Ekim 2019, pp.100-101

Karayılmaz H., Yılmaz K., YILDIRIM G., "AVÜLSİYON YARALANMALARINDA İLK TEDAVİ MERKEZİNDE REPLANTASYONUN ÖNEMİ: BİR OLGU RAPORU", 26. Uluslararası İzmir Dişhekimleri Odası Kongresi ve Sergisi, İZMİR, TÜRKİYE, 8-10 Kasım 2019, pp.313-313