

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEREDİTER TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞUNDA
GÖRÜLEN AĞIZ İÇİ BULGULARIN KLİNİK OLARAK
İNCELENMESİ**

Dr. Müjgan GÜNGÖR HATİPOĞLU

**Oral Diagnoz Ve Radyoloji Programı
Doktora Tezi**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özden KANSU**

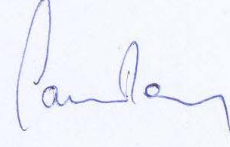
**ORTAK TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK**

**ANKARA
2006**


Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼'ne:

Bu alışma j¼rimiz tarafından Oral Diagnoz ve Radyoloji Programında
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

J¼ri Başkanı: Prof. Dr. Candan Paksoy
Ankara Üniversitesi



Danişman: Prof. Dr. Özden KANSU
Hacettepe niversitesi



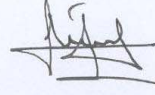
ye: Doç. Dr. Sema Dural
Hacettepe niversitesi



ye: Doç. Dr. Aydan Kanlı
Hacettepe niversitesi

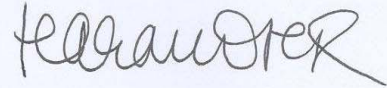


ye: Doç Dr. Nihal Avcu
Hacettepe Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansst¼ Eğitim –ğretim ve Sınav
Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri Uyarınca yukarıdaki j¼ri yeleri tarafından
uygun gr¼lm¼ř ve Enstit¼ Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Hakan S. Orer
Enstit¼ M¼d¼r¼

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada yanımda olup zamanını, sabrını ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özden Kansu' ya,

Tez çalışmalarım sırasında hastaların değerlendirilmesini gerçekleştiren ve çalışma sırasındaki bilimsel destek ve yol göstericiliği ile H. Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Yahya Büyükaşık' a,

Tez çalışmaları sırasında, tez izleme komitesinde görev alarak yardımcı olan hocalarım Sayın Doç. Dr. Sema Dural ve Sayın Doç. Dr. Aydan Kanlı' ya,

Yardımlarından dolayı H.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ünitesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Aytemiz Gürgey, Sayın Prof. Dr. Fatma Gümrük ve H. Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Dr. Salih Aksu'ya,

Doktora öğrenimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hilmi Kansu'ya,

Bu çalışmanın başlamasında değerli fikirleriyle katkıda bulunan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Türkan Karabıyıkoglu' na,

Çalışmalar sırasında değerli fikirleriyle katkıda bulunan, Sayın Doç. Dr. Nihal Avcu, Sayın Dr. L. Berna Çağırankaya ve bölümümüzdeki tüm hocalarıma, İstatistiksel değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı H. Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalından Sayın Dr. Erdem Karabulut' a,

Her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarıma,

Sabırları ve her an yanımda oluşları ile benim bugünlere gelmemi sağlayan, sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Yardımları için teyzem Fethiye Taşdemir'e,

Başta çalışmalarım olmak üzere her konuda desteği ile yanımda olan sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (H.Ü.B.A.B. 06 T05-102 003)

ÖZET

Güngör Hatipoğlu, M. “Hereditör Trombosit Fonksiyon Bozukluğunda Görölen Ağız İçi Bulguların Klinik Olarak İncelenmesi” Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Oral Diagnoz Ve Radyoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2006. Bu alışmada Hereditör trombosit fonksiyon bozukluğu (HTFB) olan hastaların ağız bulguları saptanmıştır. Çalışmamıza 20 HTFB (31,90) olan hasta ve 40 sağlıklı kontrol hastası (31,68) dâhil edilmiştir. Hastaların eğitim durumları, fırçalama alışkanlıkları ile klinik indeksler (mod. OHI-S, CPITN, DMF-T, Cep Derinliği, Dişeti Kanama İndeksi) ve radyografik bulguları kaydedildi. İki grup arasında fırçalama alışkanlıkları, eğitim durumları, mod. OHI-S sonuçları, DMF-T, CPITN sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$). CD ölçümü, DKİ sonuçları ise HTFB olan hastalar ile kontrol grubu hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Bu alışmada HTFB’ nin periodontal dokuları etkilendiği görölmüştür.

Anahtar kelimeler: Trombosit hastalıkları, Trombositopatiler, Diş eti kanaması, Periodontal hastalıklar, Oral hijyen.

Destekleyen Kurumlar: H.Ü.B.B, Tez Destekleme (06 T05-102 003)

ABSTRACT

Güngör Hatipoğlu, M. “Clinical Investigation of Oral Findings of Inherited Disorders of Platelet Function” Hacettepe University, Institute of Health Science. PhD Thesis in Oral diagnosis and Radiology, Ankara, 2006. In the present study oral manifestations of Inherited Platelet Function Disorders (IDPF) were determined. Twenty patients with IPFD (31,68 years) and 40 healthy controls (31,68 years) were included to the study. Tooth brushing habit, education level, clinical indexes (CPITN, DMF-T, mod. OHI-S, pocket depth, gingival bleeding index) and radiographic findings were recorded. There were no significant difference between the groups with respect to tooth brushing habit, education level, OHI-S, DMF-T and CPITN results ($p>0,05$). Significant differences were found between the groups with respect to pocket depth and gingival bleeding index ($p<0,05$). The present study showed that IDPF effects periodontal tissues.

Key words: Blood Platelet Disorders, Thrombocytopathies, Gingival Hemorrhage, Periodontal Diseases, Oral Hygiene.

Supported by H.Ü.B.A.B, Thesis Grant (06 T05-102 003)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Trombositler	2
2.1.1. Trombositlerin yapımı	2
2.1.2. Trombosit sirkülasyonu	2
2.1.3. Trombositlerin yapısı	3
2.1.4. Trombosit fonksiyonları	6
2.2. Hemostaz Mekanizmasının Aşamaları	11
2.2.1. Damar spazmı	11
2.2.2. Trombosit tıkaçı oluşumu	12
2.2.3. Kan pıhtısı	12
2.2.4. Pıhtı organizasyonu ya da pıhtının çözülmesi	13
2.2.5. İnflamasyon	14
2.3. Yara iyileşmesi	14
2.4. Hemostaz Bozuklukları	15

2.4.1. Trombositlere Bağlı Hemostaz Bozukluğu Olan Hastaların Ağız Bulguları	19
3. BİREYLER VE YÖNTEM	21
3.1. İstatistiksel Değerlendirilme	25
4. BULGULAR	27
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

α -G	Alfa Granülleri
ADP	Adenozin Di Fosfat
APTZ	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Ca	Kalsiyum
CD	Cep derinliği
CPITN	Toplumda Periodontal Ve Tedavi Gereksinim İndeksi (Community Periodontal Index of Treatment Needs)
δ -G	Dens Granülleri
DDAVP	Desmopressin
DKİ	Dişeti Kanama İndeksi
DMF-T	Çürük, Eksik, Dolgulu Dişler (Decayed Missing Filling Teeth)
DTS	Dens Tübüler Sistem (Dens Tubuler Sistem)
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
Faktör XII	Aktive Hageman Faktörü
GP	Glikoproteinler
HETE	Hydroxy Eicosa Tetra Enoic Asit
HTFB	Hereditör Trombosit Fonksiyon Bozukluğu
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökinler
λ -G	Lizozomal Granüller
Mod. OHİ-S	Modifiye Oral Hijyen İndeksi
NO	Nitrik Oksit

NSAİ	Non Steroidal Anti İnflamatuar
OCS	Açık kanal sistemi (Open Canalicular System)
PDGF	Platelet Türevli Büyüme Faktörü
PF-4	Trombosit faktör-4
PGI ₂	Prostasiklin
PGSL-1	P-selektin glikoprotein ligant-1
PH ₂	Endoperoksidaz
PTZ	Protrombin Zamanı
TF	Doku Faktörü
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
TNF-α	Tümör Nekroz Edici Faktör-Alfa
TXA ₂	Tromboksan A2
TZP	Trombositten Zengin Plazma
vWF	von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Trombositlerin yapısı	5
Şekil 2.2. Trombosit adezyon ve agregasyonu	9
Şekil 2.3. Pıhtılaşma fizyolojisi	12
Şekil 2.4. Kan Pıhtısı	13
Şekil 4.1. Diş eti rengi	33
Şekil 4.2. Diş etinin kırmızı yapısı	33
Şekil 4.3. Yüzey yapısı	34
Şekil 4.4. Doku Tonusu	34
Şekil 4.5. Marjin durumu ve ataşman seviyesi	35
Şekil 4.6. İnterdental papil yapısı	35
Şekil 4.7. Uzun süren spontan kanama	36
Şekil 4.8. CD ölçümü sonrası uzun süren kanama	37
Şekil 4. 9. HTFB olan bir hastamızın anterior bölgesinden alınan periapikal radyograf	39
Şekil 4. 10. HTFB olan bir hastamızın posterior bölgesinden alınan periapikal radyograf	39

TABLolar

	Sayfa
Tablo 2.1. Trombosit granüllerinin içeriği	6
Tablo 3.1. HTFB olan hastaların dağılımı	22
Tablo 4.1. Gruplardaki hastaların eğitim durumları	27
Tablo 4.2. Hasta gruplarında diş fırçalama alışkanlıkları	28
Tablo 4.3. Diş fırçalama alışkanlığı ile eğitim durumu arasındaki ilişki	28
Tablo 4.4. Grupların Oral Hijyen İndeksi sonuçları	29
Tablo 4.5. Oral hijyen seviyeleri ve fırçalama alışkanlıkları arasındaki ilişki	29
Tablo 4.6. CPITN verileri	30
Tablo 4.7. Klinik parametreler	31
Tablo 4.8. Ortalama CD ile DKİ arasındaki korelasyon	31
Tablo 4.9. CPI-TN ile CD ve DKİ arasındaki korelasyon	32
Tablo 4.10. HTFB olan hastaların kanama öyküsü	38

GİRİŞ

Ağız boşluğunda görülen bazı patolojik değişiklikler, lokal nedenlerle ortaya çıkabileceği gibi, çoğu zaman da sistemik hastalıklarla ilişkili bir lezyon olarak görülebilirler. Bu nedenle, ağız hastalıkları sistemik hastalıklarla birlikte düşünülmeli, başka bir deyişle ağız dokularının, hastanın sistemik durumu hakkında bilgi verebilecek yapılar olduğu unutulmamalıdır. Ağızda görülen bazı bulgular spesifik bir özellik taşımazken bazıları sistemik hastalıkların tanısının kolay bir şekilde konulmasını sağlayabilirler.

Hemostaz, kanın kardiyovasküler sistem içinde akıcılığının korunması ile birlikte kapalı sistemin bozulduğu herhangi bir kanama noktasında pıhtılaşabilmesidir. Bu da damar duvarı, trombositler ve plazma pıhtılaşma proteinleri arasındaki etkileşim ile sağlanır. Hemostaz mekanizmasının herhangi bir aşamasında bozukluğu olan hastalarda uzun süren kanamalar görülür.

Trombositler, primer hemostazın sağlanmasında ve özellikle büyüme faktörleri salgılayarak yara iyileşmesinde, önemli rol oynarlar. Herediter trombosit fonksiyon bozukluğu (HTFB) olan hastalarda, trombositlerin hemostaz ve yara iyileşmesi aşamalarını tam olarak sağlayamamaları nedeniyle, ağız dokularının da etkilenebileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada, herediter trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, ağız ve diş dokularında görülebilecek bulguların saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. TROMBOSİTLER

Hemostaz damarlar içinde dolaşan kanın damar dışına çıkmasını önleyen ve bir hasar oluştuğunda kanamayı durduran mekanizmaya denir. Hemostaz ve koagülasyon zaman zaman aynı anlamda kullanılsa da, koagülasyonun hemostazın bir aşaması olduğu unutulmamalıdır. Hemostaz mekanizması, damar duvarı, trombositler ve plazma pıhtılaşma proteinleri arasındaki etkileşim ile sağlanır. Kandaki 5 tip hücrenin (eritrosit, polimorf hücreli lökosit, lenfosit, monosit ve trombosit) en küçüğü olan trombositler, primer hemostazın sağlanmasında, yani kanın pıhtılaşmasında rol oynarlar. Ayrıca, fizyolojik ve patolojik bazı reaksiyonlara katılma özelliğine de sahiptirler. Normalde, kanın mm^3 'ünde 150.000–400.000 trombosit vardır. Trombositler, çok sayıda granül içeren renksiz hücrelerdir. Kemik iliğinin en büyük hücresi olan megakaryositler, trombositlerin ana hücreleridir. Trombositler megakaryositlerden parçalanma yolu ile oluşurlar (40, 46).

2.1.1. Trombositlerin yapımı:

Bir megakaryositten ortalama 1000–3000 trombosit oluşmaktadır. Megakaryositlerin gelişimi, başlıca trombopoetin adlı hormon tarafından kontrol edilir. Megakaryosit maturasyonu, hücre bölünmeden nükleer dublikasyonla dev hücrelerden oluşur. Stoplazmik organeller gelişmeye başlayan trombositlerin çevresinde organize olurlar. Kemik iliği içindeki megakaryositler sinüzoidal duvarların yakınında lokalize olarak sirkülasyon içinde geniş sitoplazmik segmentlerinin çıkışını kolaylaştırır. Megakaryositlerin sitoplazmasının parçalanması, kanın sirkülasyon kuvvetinin (makaslama kuvvetleri) sonucunda daha çok pulmoner sirkülasyonda oluşur (20, 40).

2.1.2. Trombosit sirkülasyonu:

Trombositler, normal dolaşımında kan damarlarının, endotel hücre çizgisinin yakınında dolaşırlar ve vasküler hasarı reseptörleri aracılığı ile fark eder ve zedelenen endotele yapışırlar. Trombositlerin yaşam süresi ortalama 10 gündür. Genç trombositler geniş fonksiyonel özelliklere sahiptir. Dolaşımdaki trombositlerin yaklaşık üçte biri yıkılmak üzere dalakta bulunur (20, 46).

2.1.3. Trombositlerin yapısı:

Trombositler diskoid şeklinde, çapları yaklaşık olarak 2-3 μ olan çekirdeksiz hücrelerdir (Şekil 2.1) . Ana yapıları;

1. Hücre iskelet elemanları:
 - Membran İskeleti
 - Mikrotubuller
 - Mikroflamentler
2. Organeller
 - Peroksizom
 - Mitokondri
 - Lizozom
 - Alfa granüller
 - Dens granüller
 - Ribozom ve mesenger RNA
3. Membran Sistemleri
 - Açık kanal sistemi
 - Dens tubüler sistem, şeklindedir (54).

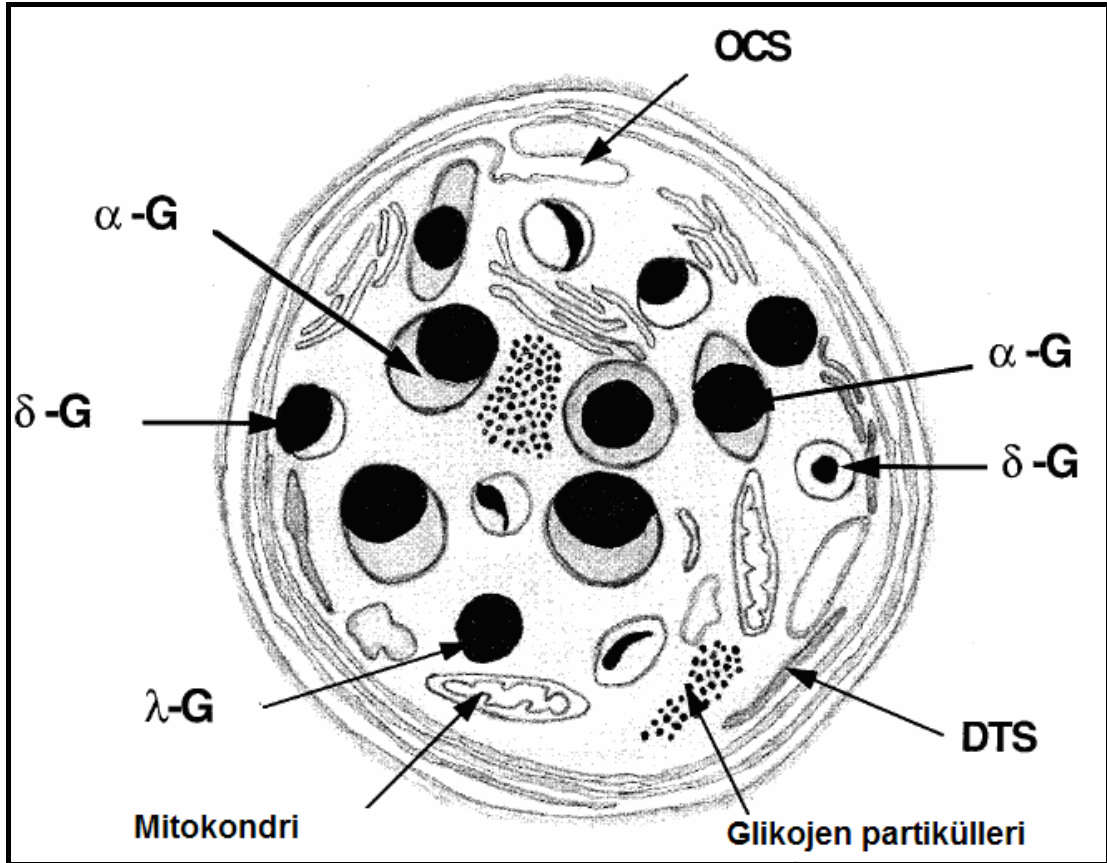
Trombosit aktif hale geldiğinde normal disk şeklinden kompakt küreye dönüşür ve adezyonu kolaylaştırmak için uzun dendritik uzantıları vardır (20). Trombositin yüzey alanı artan stoplazma içine genişleyen kanal sistemi tipik bilamel plazma membranıyla çevrelenmiştir. Trombosit, hücre iskeleti

(sitoskeleton) uzun aktin ve filament ağından oluşur ve çeşitli aksesuar proteinlerle karşılıklı ilişkiindedir. Bu yapının ana fonksiyonu, durağan haldeki trombositlerin şeklini düzenlemek, granüllerin salınımına yardımcı olmak ve aktif hücrelerle pıhtının geri çekilmesi gibi bağlantılı olayları yürütmektir (29).

Trombosit membran glikoproteinleri (GP), trombositler ve dış çevre arasında ilişki sağlar. Reseptörler trombositlerin dışından gelen sinyalleri alır ve hücre içine yollar. Trombosit GP reseptörleri, farklı reseptör ailelerinden (integrinler, leucine-rich GP, Immünglobulin hücre adezyon molekülleri, selektinler, tetraspaninler ve 7 ana transmembran reseptörü) oluşmaktadır. Trombosit membran GP reseptörleri, başlangıç hemostatik tıkaç aşamasına, subendotelial doku adezyonuna ve sonraki agregasyona katılırlar. Hücre membranında bulunan GP IIb-IIIa reseptörü, trombosit agregasyonunun genişlemesinde önemli rol oynar. Bu reseptörün trombosit yüzeyinde ekstra yüksek dansitede görüldüğü fark edilmiştir. Bu reseptörün aktivasyonu ile agregasyon hızlı bir şekilde başlar. Diğer taraftan bu reseptör, aktive olmamış trombositlerde yüksek bağlanma afinitesine sahip değildir. Ancak, Adenozin Difosfat (ADP), serotonin, trombin, kollajen ve tromboksan A₂ (TXA₂) gibi vasküler hasarın olduğu bölgede bulunan agonistlerle, aktive olmaya ihtiyaç duymaktadır (54).

Plazma membranı ile direkt devamlılığı olan mikrotübüller içinde kompleks bir kanal sistemi vardır. Dens tubuler sistem ve membran kompleksinde bulunan açık kanal sistemi yakın ilişki içindedir. Trombositlerde dens tübüler sistem düz endoplazmik retikulumun eşdeğeridir. Kalsiyum salınır ve enzimler lokalize prostoglandin senteziyle sistem içine alınır (63).

Sitoplazmada, organeller, mitokondri, glikojen partikülleri, lizozomlar, ve trombositlere özel alfa (α) granülleri, dens (δ) granülleri ile lizozomal granüller şeklinde bir dağılım izlenmektedir (64).



Şekil 2.1. Trombositlerin yapısı: OCS: Açık kanal sistemi (Open Canalicular System), DTS: Dens Tübüler sistem(Dens Tubuler Sistem), α-G:Alfa Granülleri, δ-G: Dens Granülleri, λ-G:LizozomalGranüller

Bu sekretuar granüllerden ilk tipi α granüller, geniş ve düzenli proteinlerin salınım görevini üstlenirler. Prokoagulan moleküller, fibrinolitik düzenleyiciler, büyüme faktörleri, kemokinler, immunolojik modulatörler, adezyon molekülleri, von Willebrand faktör (vWF) ve Trombosit faktör-4 (PF-4), megakaryositlerle sentezlenirken diğerleri endositozis ve piknositozisle sağlanmaktadır (27, 37, 63).

2. tip dens granüller ise ADP, serotonin ve kalsiyum (Ca) salınımı yapar. Bu salınan maddeler trombosit pıhtılaşma reaksiyonu sırasında trombosit tıkaçını güçlendirmeye yardımcı olur (Tablo 2.1) (64).

Tablo 2.1. Trombosit granüllerinin içeriği*

δ Dens granüller (Pro-aggregasyon faktörleri)	α –Granüller (adezyon ve onarım faktörleri)	Lizozomal granüller (temizleme faktörleri)
<ul style="list-style-type: none"> * <i>Adenin:ATP, ADP</i> * <i>Guanin:GTP, GDP</i> * Serotonin (5-HT) * Histamin * Kalsiyum(Ca) * Magnezyum (Mg) Pirofosfat 	<ul style="list-style-type: none"> * β Tromboglobulin (β TG), PF4, IL-1 * Plazminojen, PAI1, Kininojens, Protein S, Fibrinojen, P-selektin, Faktör V, VII, XI, XIII * PDGF, TGF β , ECGF, EGF, *Fibronektin, Vitronektin, vWF, Trombospondin * α₂-macroglobulin, α₂-antitrypsin, α₂-antiplasmin, C1 inhibitör VEGF/ VPF, IGF, interleukin-β * Immunoglobulinler: IgG, IgA, IgM * Albumin, GPIa/Multimerin 	<ul style="list-style-type: none"> * Katepsin D, E *Karboksipeptidaz (A,B) * Prolinekarboksipeptidaz * Kollajenaz * Asit fosfataz * Aril sülfataz * Heparinaz *β-N-acetyl-glukosaminidaz, β -glukoronidaz, β-galaktosidase, β -gliserofosfataz, α -D-glukosidaz, β -D-glukosidaz, α -L-fukosidaz, β -D-fukosidaz, α -L-arabinosidaz, α -D-mannosidaz

* Kaynak 64'den alınmıştır.

2.1.4. Trombosit fonksiyonları:

Trombositler bir yüzeye yapışma eğilimindedirler, ancak, kan damarlarının içini döşeyen normal endotel hücrelerine yapışmazlar. Pek çok inhibitör mekanizma ile trombosit aktivasyonu ve aşırı trombosit birikimi

önlenir. Endotel hücreleri, trombosit aktivasyonunu inhibe eden iki güçlü inhibitör olan prostasiklin ve Nitrik Oksit (NO) sentezlemektedir. NO, yaralanma alanında artar ve trombosit inhibisyonuna katkıda bulunur. Damar içindeki endotel bir şekilde hasar gördüğünde ve altındaki bağ dokusu (kollajen) açığa çıktığında trombositler kollajene bağlanır. Endotel hücreleri tarafından salgılanan bir protein olan von Willebrand Faktör (vWF), trombositlerin hasarlı damar duvarına bağlanması sırasında köprü görevi görür. Bu bağlanma yani adezyon trombositlerin granüllerindeki içeriği ortama boşaltmalarına sebep olur. Ortama bırakılan bu maddelerden biri olan ADP, trombositlerin yüzeyinde birtakım değişikliklerin başlamasına neden olur ve yeni gelen trombositler de bu trombositlere bağlanarak trombosit agregasyonu denilen olaya yol açarlar. Hızla ilerleyen bu oluşum damarın içinde trombosit tıkaçının oluşmasını sağlar. Trombositlerin kollajene bağlanması, trombosit hücre zarındaki araşidonik asidin tromboksan A₂' ye (TXA₂), dönmesine neden olur. Bu madde trombosit agregasyonunu uyardığı gibi, trombosit granüllerinden diğer maddelerin de salınmasına neden olur. Bu mekanizma sırasında trombositlerden salınan vazokonstrüktör maddelerle, hasarlı damar duvarındaki düz kaslar da kasılarak, o bölgeye gelen kan miktarını azaltır, dolayısı ile o bölgedeki kan basıncını azaltır. Trombosit tıkaçı da kan damarındaki sızıntıyı tümüyle önler. Trombositler yüksek oranda kasılma (kontraktil) proteinleri içerdiklerinden, kontraksiyon trombosit tıkaçının sıkışarak daha kuvvetli hale gelmesini sağlar (54, 59).

Bir kan elemanı olan trombositin primer görevi pıhtı oluşturmaktır. Bu amaçla meydana gelen reaksiyonlar 3 başlık altında değerlendirilmektedir:

—Adezyon

—Salınım

—Agregasyon

Bunların dışında trombositler aktif transport, aktif kontraksiyon, prostoglandin sentezi, fagositoz gibi hücresel reaksiyonlara da katılırlar.

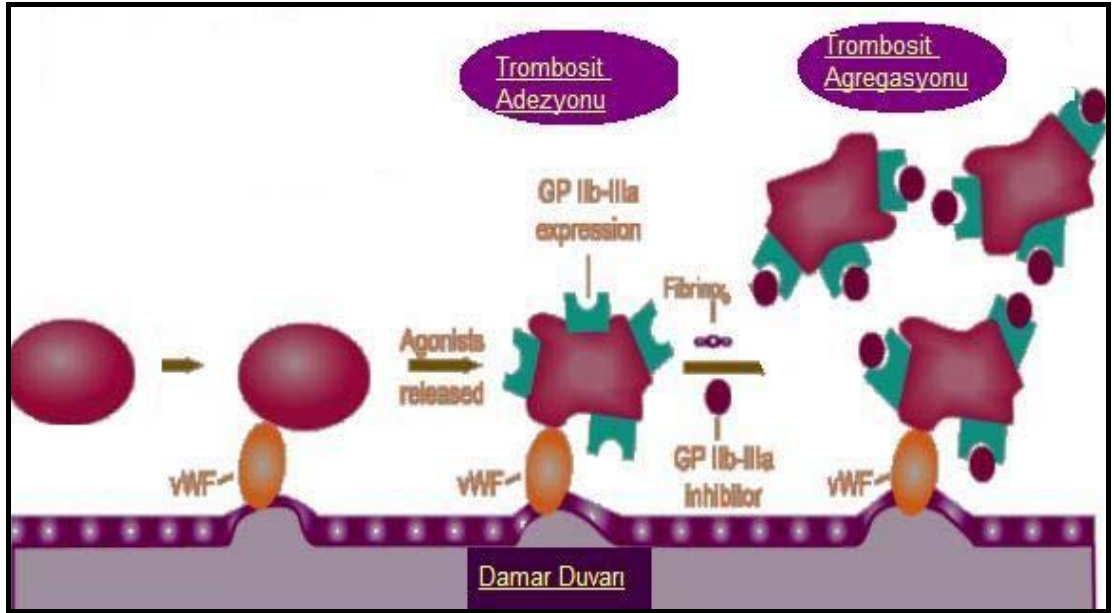
Trombositlerin hasarlı damar bölgesine yapışması işlemine **adezyon** denir. Trombositlerin, endotel hücre yapısının bozulduğu durumlarda subendotelial kollajen doku veya endotel bazal membranı ile teması, adezyon işlemi başlatır. Bu işlem için aynı zamanda plazma proteini; vWF ve koagülasyon faktörü (FVII) gereklidir. Glikoprotein Ib, trombosit yüzeyindeki özgün bir reseptördür ve vWF'e bağlanır. Nitekim Glikoprotein Ib yokluğu ile seyreden Bernard Soulier sendromunda ve vWF eksikliği ile seyreden von Willebrand hastalığında trombositlerin adezyon fonksiyonu normal değildir.

Trombositlerin kollajen dokuya adezyonu ile granüllerden **salınım reaksiyonu** başlar. Bu sırada trombositlerden başta ADP olmak üzere birçok protein (fibrinojen, fibronektin, PF-4, transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β ve trombositlerden değişen büyüme faktörü (PDGF)) salınır. Burada ADP diğer trombositleri agregasyon oluşması için stimüle ederek lezyon bölgesine gelmesini sağlayan faktördür.

Salınım işlemi sırasında önemli bir gelişme de trombositlerde oluşan şekil değişiklikleri, yani diskoid yapıdaki trombositlerin küre şeklini alması ve dendritik uzantılarının oluşmasıdır. Bu işlem, enerji gerektirmekte ve trombosit-kontraktıl proteinleri ile gerçekleşmektedir. Şekil değiştirme işleminin başlaması ve regülasyonu prostaglandin oluşumuna, c-AMP(adenozin monofosfat) ve Ca düzeyine bağlıdır. Yine bu işlem sırasında trombositler serotonin, prostaglandinler gibi vazoaktif maddelerin salınımına devam ederler. Bu maddeler kanamaya karşı gelişen vasküler yanıtların primer mediyatörleridir.

Trombosit fonksiyonlarında prostaglandinlerin de çok önemli rolleri vardır. Nitekim trombositlerin salınım ve agregasyonunda bir yol da tromboksan sentezi üzerinden gerçekleşmektedir. Araşidonik asit prostaglandinlerin prekürsörüdür ve fosfolipaz enzimi tarafından endotel hücre membranından üretilir. Siklooksijenaz enzimi varlığında araşidonik asit hızla endoperoksidazlara (PH₂) dönüşür. Tromboksan sentetaz enzimi varlığında endoperoksidler öncelikle kısa ömürlü TXA₂'ye, dönüşürler. Bu da hızla stabil ve inaktif bir son ürün olan Tromboksan B₂'ye dönüşmektedir.

TXA₂, potent bir trombosit agregatör ve vazokonstrüktördür. Prostaglandin sentezinde bir diğer son ürün prostasiklin(PGI₂)' dir. Bu madde trombositte sentezlenmez. Ancak, endotel hücrelerinde PGI₂ sentetaz varlığında endoperoksitlerden sentezlenmektedir. PGI₂ de kuvvetli bir vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir.



Şekil 2.2. Trombosit adezyon ve agregasyonu

Tüm bu olayları takiben trombositlerin birbirine kaynaşması demek olan **agregasyon** aşamasına gelinmektedir(Şekil 2.2). Trombosit agregasyonunun olmadığı "trombastenia" hastalığında trombosit membran glikoproteinleri olan Glikoprotein IIb-IIIa'nın bulunmadığı saptanmıştır. Buna göre trombosit agregasyonu için özellikle GIIb-IIIa yüzey reseptörleri gerekmektedir. Bu reseptörler fibrin-glikoproteinler, trombositler arasında bağlantıyı sağlayarak trombosit-aktin kontraktil proteinlerini aktive etmektedir. Agregasyon için bir diğer gerekli madde fibrinojendir. Fibrinojen GIIb-IIIa'ya bağlanarak trombositler arasında bir bağ oluşturmaktadır. Trombosit reaksiyonları ile oluşan pıhtı zayıftır. Bu pıhtının stabil hale gelebilmesi için fibrin şarttır ve fibrin oluşumu için koagülasyon aşamalarının tamamlanması gereklidir (54).

Trombositler, antimikrobiyal savunmada çok sayıda ve anahtar rol oynarlar. Bu görevlerini;

1. Mikrobiyal patojenlerle direkt ilişki ile; Antimikrobiyal metabolit ve polipeptidleri salarak,
2. Enfekte dokuda inflamatuvar mediatörlerin çözünmesine yardım ederek,
3. Diğer hücrelerin antimikrobiyal etkisini sinerjik olarak arttırarak, yaparlar (90).

Antimikrobiyal proteinler trombositlerin stimülasyonu sonucu serbest bırakılır ve plazma ya da serumda ko-faktörlerle antibakteriyel reaksiyon yapılmasına gerek kalmayabilir. Enfekte endotelden salınan doku faktörü (TF) trombin için önemlidir. Trombinde trombositleri aktive ederek antimikrobiyal metabolit ve polipeptidleri salınmasına neden olur. Trombosit lökosit ilişkisi koagulyasyonda da önemlidir. Lökositler P-selektin glikoprotein ligant-1 (PGSL-1) ile P-selektine bağlandığı zaman TF üretebilir. Faktör IX ve faktör X un aktif hale gelmesi için faktör VII nin TF'ye bağlanması gereklidir (54). Hayvanlarda yapılan bir çalışmada şiddetli lökopeni oluşturulmasına rağmen yara yerinin steril olarak iyileştiği görülmüştür. Buradan, anti bakterisidal etki için trombositlerin nötrofilik lökositlerin yerini aldıkları düşünülmektedir (72).

Trombositler, doku onarımı, hemostazis ve inflamasyon arasında bağlantı sağlarlar. Hemostaz dışında inflamasyonun kimyasal mediatörlerini salgılayarak farklı birçok ajanı da stimüle edebilirler ve böylece inflamasyonda önemli rol oynarlar (38). Hasarlı doku alanına biriken trombositler, serbest bıraktıkları maddelerle vasküler geçirgenliği arttırırlar. Artmış vasküler geçirgenliğin ikinci fazı, faktör salınan alanda lökositlerin kümeleşmesiyle karakterizedir. Bu permabilite yanıtı lökositlerden serbest bırakılan maddelere göre olabilir. Trombositlerden salınan maddeler lökositler için de kemotaktiktir. Vasküler permabilite de trombositlerin etkisi α -granüllerinden meydana gelen salınmayla sınırlı değildir. Trombositler uyarıldıkları zaman ana siklooksijenaz yolu aktivasyonunun sağlanması ile vasküler geçirgenlik direkt olarak artar ve lipooksijenaz yolu ile Hydroxy

eicosa tetra enoic asit (HETE) ve TXA₂ gibi bilinen bileşikler yapılır (22). Araşidonik asitin, TXA₂ olan metabolizması trombosit aktivasyon ve agregasyonunu indükleyen ana yoldur. TXA₂, güçlü bir trombosit agonistidir. Serotonin de trombositlerin uyarılması ile dens granüllerden serbest bırakılır ve vasküler permabilitede önemli etkiye sahiptir. Trombositlerin lizozomal granüllerinden yapılan elastaz ve kollajenaz sekresyonu doku yıkımına katkıda bulunur. Stimule edilmiş trombositler fibroblastları etkileyerek kollajen sentezini arttırmaları. Uyarılmış trombositler, hücreleri proliferasyon eden faktörlerin salınımını gerçekleştirirler. Bu hücrelerden fibroblastların proliferasyonu, yara iyileşmesinin erken aşamalarında önemlidir. İyileşmenin diğer karakteristiği bu fibroblastlardan kollajen salınımıdır. Serotonin aynı zamanda fibrinojenik ajandır ve fibroblastlardan kollajen salınımını stimule eder. Sonuçta, trombositler yara iyileşmesinin son iki aşamasına da potansiyel olarak katılırlar (22).

2.2. Hemostaz Mekanizmasının Aşamaları

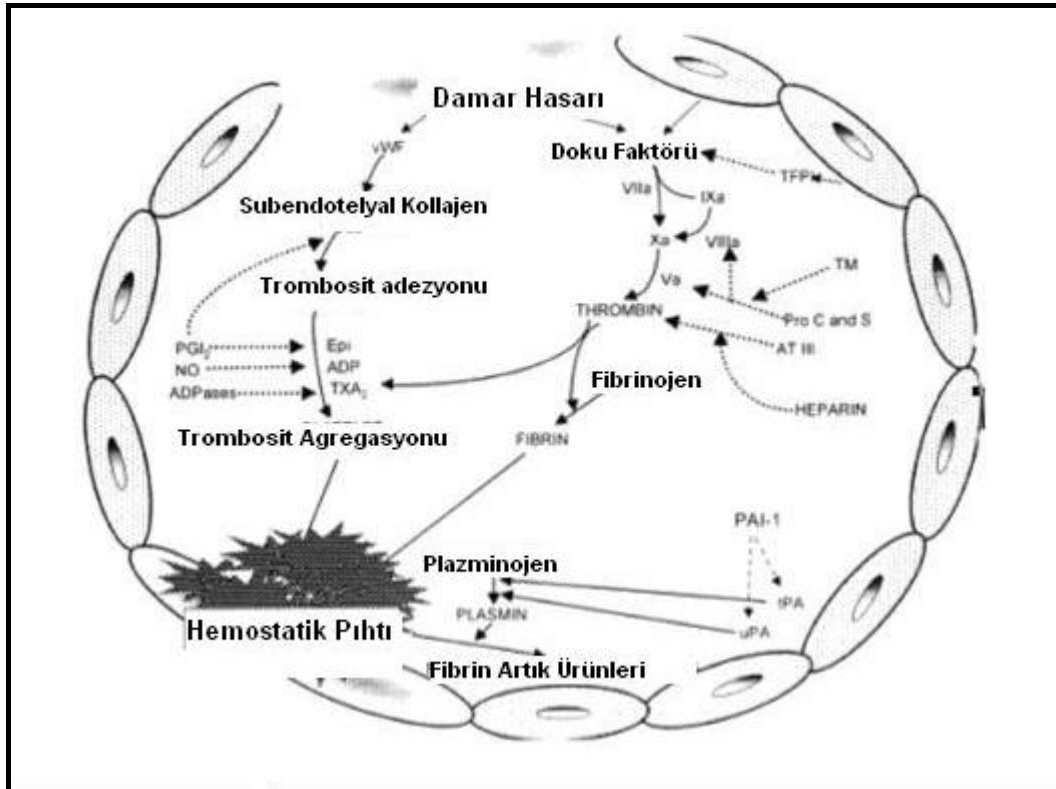
2.2.1. Damar spazmı:

Kan damarı hasara uğradığında travmanın damar üzerine etkisiyle damar duvarı kasılır. Bu kasılma damardan kan kaybının azalmasına yol açar. Kasılma, sinirsel refleksler, lokal kas(miyojenik) spazmı ve hasar oluşan dokular ile trombositlerden kaynaklanan lokal humoral faktörler sonucu gelişir. Sinirsel refleksler, hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya uyarılar ile başlatılır. Vazokonstrüksiyonun büyük kısmı damar duvarında doğrudan hasarla başlayan lokal miyojenik kasılmalar sonucu gelişir. Daha küçük damarlarda vazokonstrüksiyonun büyük kısmından vasokonstriktör madde olan TXA₂'yi serbestleyen trombositler sorumludur. Damar ne kadar çok zedelenirse spazm derecesi o kadar büyük olur. Buna göre kesilen damar ezilen damardan daha çok kanar. Bu lokal

damar spazmı dakikalar hatta saatlerce sürebilir. Bu sürede trombosit tıkaçı oluşumu ve kan pıhtılaşması gerçekleşir (42, 46, 70).

2.2.2. Trombosit tıkaçı oluşumu:

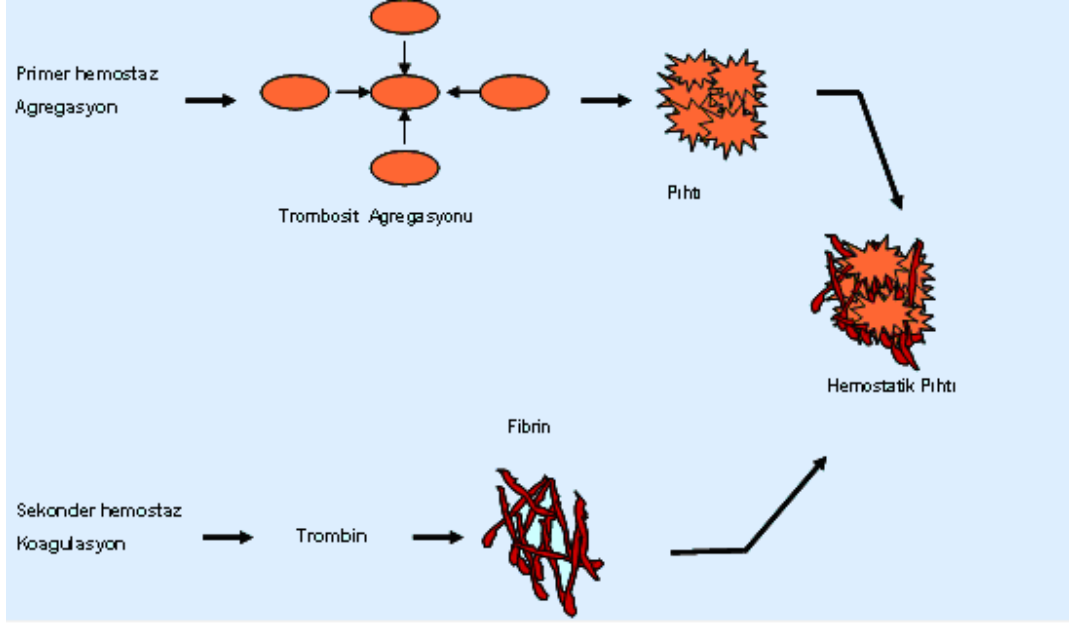
Damardaki hasar çok küçükse genellikle kan pıhtısı yerine trombosit tıkaçı ile kapatılır. Eğer hasar büyükse kanamayı durdurmak için, trombosit tıkaçına ek olarak kanın pıhtılaşması da gerekir. Endotel hücrelerinde oluşan küçük hasarlar, genellikle trombositler tarafından kapatılır ve trombositler endotel hücreleriyle kaynaşarak bir endotel hücre membranı oluşmasını sağlarlar. Trombosit tıkaçı, trombositlerin hasarlı alana adezyonu ile başlar ve trombosit agregasyonu ile devam ederek oluşur (Şekil2.3) (46, 70).



Şekil 2.3. Pıhtılaşma fizyolojisi

2.2.3. Kan pıhtısı:

Üçüncü aşama kan pıhtısı oluşumudur. Kan pıhtısı, trombosit agregasyonu ile kan koagülasyonu gibi iki major durum arasındaki etkileşimi kapsayan kompleks bir fizyolojik olaydır (şekil 2.4) (59). Damar duvarı ağır biçimde yaralanmışsa, 15–20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar, hasar hafifse pıhtılaşma 1–2 dakika içinde ortaya çıkar. Hasarlı olan damar duvarı, trombositlerden kaynaklanan aktivatör maddeler, hasarlı damar duvarına yapışan trombositler ve kan proteinleri pıhtılaşma sürecini başlatır. Aktive Hageman faktörü(faktör XII) protrombini trombine, bu da fibrinojeni fibrine çevirir. Fibrin, kan pıhtısındaki son üründür. Fibrinojen, fibrine dönüşürken fibrinopeptidler ortaya çıkar. Bunlar hem permabiliteyi arttıırırlar hem de nötrofiller için kemotaktiktirler (46, 70).



Şekil 2.4. Kan pıhtısı

2.2.4. Pıhtı organizasyonu ya da pıhtının çözülmesi:

Pıhtı oluştuktan sonra iki ayrı yönde gelişme görülebilir. Oluşan pıhtıya fibroblast akını oluşurken tüm pıhtı bağ dokusuna dönüşür ya da pıhtı rezorbe olabilir. Damar duvarındaki hasarlı bölgede oluşan pıhtı genellikle birkaç saat içinde fibroblast akını başlar (bu olay çoğunluğu trombositlerden salgılanan büyüme faktörü ile hızlandırılır). Bu faaliyet pıhtının tümüyle fibröz dokuya dönüşmesi için 1–2 hafta kadar daha sürer. İyileşmenin bir diğer karakteristiği fibroblastlarca yapılan kollajen sekresyonudur. Fibroblastlardan kollajen sekresyonunu serotonin stimule eder (46,70).

2.2.5. İnflamasyon:

Vaskülerize bağ dokusunun yaralanmaya karşı verdiği cevaptır. İnflamasyonun ana rolü zedelenmiş dokuyu ortadan kaldırmak ve doku

iyileşmesini gerçekleştirmektir. İnflamasyonun gerek damarsal gerekse hücrese cevabı, yaralanmayla birlikte tetiklenen hücrelerden ve plazmadan kaynaklanan kimyasal faktörler tarafından yönlendirilir. Doku iyileşmesi inflamasyonun erken evrelerinde başlar ve zedeleyici stimulusun ve etkilerinin nötralize edilmesine kadar devam eder. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri (Platelet Derived Growth Factor (PDGFs), Transforming Growth Faktör (TGF- β), Epidermal Growth Factor (EGF) vb.) sitokinler(Tumor Necrosis Factor(TNF α), interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8, interferonlar vb.), proteazlar ve adezyon molekülleri (Selektinler, immünglobinler, integrinler) etkileşim halindedir (22,38).

2.3. Yara iyileşmesi :

Yara iyileşmesi ayrı, ancak birbiriyle iç içe olan 3 ayrı aşamadan oluşur (39).

1. Hemostaz ve inflamasyon: Yaralanma yada cerrahi işlem sonucu damar bütünlüğünün bozulması ile birlikte, açığa çıkan subendotelial kollajene trombositlerin adezyon ve agregasyonu sonucu pıhtılaşma süreci başlar. Ayrıca trombositlerden sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Oluşan pıhtı buraya gelecek olan nötrofil, monosit, fibroblastlar için bir yapı iskelesi görevi görür. İnflamasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve prostaglandinlerle birlikte kemotaktik faktörlerin (kompleman, interlökin-1, TNF, TGF bakteri yıkım ürünleri) salınması sonucu yara bölgesine çeşitli hücreler göç eder. Bunlardan ilk olarak nötrofiller daha sonra makrofaj ve lenfositler gelir. Bu hücrelerin etkinliği için aktive olmaları gerekir. Makrofajlar etkin olarak çalışarak hücre yıkım ürünleri, bakteri ve artıklarını yok etmektedirler. Ayrıca makrofajlar sitokin aracılığı ile lenfositleri, nitrik oksit (NO) aracılığı ile de monosit, fibroblast ve endotel hücrelerini aktive ederler (39, 42).

2. Proliferasyon: Aktifleşen makrofajlar ve trombositlerden salgılanan sitokinler bu aşamada ağırlıklı işlevi olan fibroblast ve endotel hücrelerini aktive eder. Endotel hücrelerinin proliferasyonu anjiogenesis ve yeni damar oluşumunu, fibroblastların proliferasyonu ise yeni kollajen ve bağ dokusu yapımını başlatır (22, 39).

3. Maturasyon(remodeling): Maturasyon uzun bir süreçtir. Bu aşamada önemli olan husus yarada kollajen birikiminin olmasıdır. Yeni yarada bağ dokusunun ilk proteinleri fibrin ve fibronektinidir. Daha sonra matriks yapımına yardımcı olacak glikozaminglikanlar ve proteoglikanlar, fibrin ve fibronektinin yerini alır. Son olarak yarada ağırlıkla bulunan kollajen yapımı başlar. Kollajen ilk önce ince fibriller şeklindedir. Kalınlıkları giderek artar ve gerilme çizgilerine göre organize olurlar (39, 42).

Büyüme faktörleri, yara iyileşmesinde hücrel olayların düzenlenmesini sağlar. Bunlar, daha çok trombositlerden ve bir miktarda yaralanma alanına komşu olan hücrelerden salınır (39, 42).

2.4. Hemostaz Bozuklukları

Kanama bozuklukları, vasküler, trombositler ya da koagulasyon sistemindeki problemler nedeniyle ortaya çıkar. Vaskülitler, bağ doku hastalıkları, C vitamini eksikliği ve ilaçlar vasküler yapıyı, karaciğer hastalıkları, K vitamini eksikliği ve hemofililer ise koagulasyon sistemini etkileyerek, hemostaz bozukluklarını oluştururlar (12,46).

Trombositlere ait bozukluklar herediter ya da kazanılmış olarak ikiye ayrılır. Herediter trombosit hastalıkları ise, kalitatif ve kantitatif trombosit bozuklukları olmak üzere iki kısma ayrılır. Kantitatif trombosit bozuklukları, trombositlerin sayısı ile ilgilidir (trombositopeni, trombositoz). Kalitatif trombosit bozuklukları, ise trombositlerin fonksiyonlarındaki bozukluklardır.

Kazanılmış trombosit hastalıkları:

1. Sistemik hastalıklar: Üremi, antiplatelet antikor varlığı, kardiopulmoner bypass, kronik karaciğer hastalıkları, yaygın damar içi pıhtılaşması Wilms tümörü
2. Hematolojik hastalıklar: Kronik miyeloproliferatif hastalıklar, lösemi, disproteinemiler

3. İlaçlar: Aspirin ve diğer non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, antibiyotikler, antikoagulanlar, fibrinolitikler, antifibrinolitik ajanlar, kardiovasküler ilaçlar, psikotropik ilaçlar, onkolojik ilaçlar (61, 71).

Hereditör trombosit hastalıkları:

- A Hereditör trombositopeniler:(Kantitatif trombosit bozuklukları)
 - İzole trombositopeni, TAR Sendromu, Fanconi anemisi, Wiskott Aldrich Sendromu, May-hegglin Sendromu, Bernard Soulier Sendromu.
- B Hereditör trombosit fonksiyon bozuklukları: (Kalitatif trombosit bozuklukları)
 1. Adezyon bozuklukları: Bernard Soulier Sendromu, von Willebrand hastalığı
 2. Agregasyon bozuklukları: Glanzmann trombastenisi, Afibrinojenemi
 3. Granül, sekresyon ve sinyal iletim bozuklukları: Gri trombosit Sendromu, Trombosit sekresyon bozukluğu (depo havuz hastalığı), Chediak Higashi Sendromu, Hermansky-Pudlak Sendromu, siklooksijenaz eksikliği, Thromboksan sentetaz eksikliği, Quebec platelet bozukluğu
 4. Prokoagulan fonksiyon bozuklukları: Scott Sendromu, faktör V anomalileri
 5. Trombositlerin yapı ya da iskelet elemanları bozuklukları: Wiskott Aldrich Sendromu

başlıkları altında toplanabilir (12, 31, 52, 59) .

Çoğu hereditör trombosit hastalıkları genellikle çocukluk döneminde görülmektedir. Bazıları belirtisizdir ve yetişkinliğe kadar fark edilmeyebilir (20). Hereditör trombosit fonksiyon bozukluklarının görülme sıklığı, az olması ve diagnostik zorlukları nedeniyle bilinmemektedir (10). Trombosit sekresyon bozuklukları ise hereditör trombosit fonksiyon bozukluklarının %10-15'ini oluşturduğu söylenmektedir (60). Konuyla ilgili çalışmaların çoğunluğunun von Willebrand hastalığı ile ilgili olduğu görülmektedir. von Willebrand

hastalığının prevalansının, etnik ayırım gözetmeksizin, genel popülasyonda % 0,8–1,3, menorajisi olan kadınlarda ise % 17–47 olduğu saptanmıştır (16, 34, 56, 79, 80).

Bu grup hastalıklarda, trombosit sayısı, protrombin zamanı (PTZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) normal, kanama zamanı uzundur. Ayrıca, trombosit morfolojisi, trombosit agregasyon yanıtı, trombosit salgı yanıtı, depo granüller, içindeki ADP miktarının ölçümü, genetik analiz kesin tanıyı belirler.

Bernard-Soulier Sendromu: Otozomal resesif olarak geçen nadir bir hastalıktır. Kan yaymasında dev trombositler görülür, kanama zamanı uzamıştır ve mukoza kanamaları siktir. Bu hastalıkta vWF bağlanmasını sağlayan bir trombosit zarı glikoproteininin (Ib-V-IX kompleksi) yokluğu söz konusudur. Orta seviyeden daha ağır seviyeye gelişen trombositopeni, dev trombositler ve sık sık spontan kanama eğilimi vardır. Agregasyon testlerinde ADP, epinefrin, kollajen ve araşidonik asit ile normal yanıt verirken ristocetin ile yanıt vermemektedir. Kanama zamanı uzamıştır. Trombosit sayısı mm^3 'te 75000- 120000 arasındadır. Kan yaymasında dev trombositler görülür. Plazma vWF 'ü normaldir, ancak trombosit reseptörü bulunmadığı için trombositlerin yapışması sağlanamaz. Tedavi trombosit transfüzyonuyla sınırlıdır (12, 52, 59).

Glanzmann Trombastenisi: Otozomal resesif olarak geçer. Bu hastalıkta kanama zamanı uzun ve anormal pıhtı retraksiyonu vardır. Trombositlerin kollajene yapışmaları normal olduğu halde kümeleşmeleri mümkün olmaz. Bu hastalığın ayırıcı özelliği; ADP, trombin ya da kollajen gibi fizyolojik

agonistlerle trombosit agregasyonunun şiddetli olarak azaldığı ya da yokluğudur. Burada ki trombositler fibrinojenin trombosit membranına bağlanması ve trombosit kümeleşmesi için gerekli yüzey proteininden (glikoprotein IIb-IIIa) yoksundurlar (12, 31, 52, 59). Kanama yaşamı tehdit eder yönde olabilir. Tek etkin tedavi normal trombosit transfüzyonudur (31, 79).

von Willebrand Hastalığı: Otozomal resesif geçiş gösteren, her iki cinste de sıkça görülen bir kanama bozukluğudur. Damar endotel hücresi ve megakaryositler tarafından yapılan vWF, normal dolaşımında faktör VIII ile bir makro molekül halinde bulunur. vWF' ünün yokluğu, yetersizliği nedeniyle trombositlerin endotel yüzeyine adezyonları bozulmuştur. Mukoza kanaması, menoraji ve purpura gibi klinik bulgular görülür (16, 34, 80).

Afibrinojemi: Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte fibrinojenin karaciğerde sentezi ya da salınımında bozukluk bulunulabileceği düşünülmektedir. Ayrıca trombosit fibrinojeni de çok azalmıştır. Buna bağlı olarak kanama zamanı uzamış ve özellikle ADP ile trombosit agregasyonu azalmıştır (70).

Trombosit Sekresyon Bozukluğu: Birçok tipi(α ve dens granül eksikliği) olup, bunlar trombosit kümeleşmesindeki kusur ile birlikte trombositin salınım işlevinde de bozulma, kanama zamanının uzaması ile kendilerini gösterirler (12, 52).

Gri Trombosit Sendromu (Gray Platelet Syndrome): Normal trombosit yapışması ve kümeleşmesi için gerekli olan fibronektin, vWF ve trombospondin içeren α granüllerinin bulunmayışı söz konusudur. Bunların

yokluğu, trombosit transfüzyonuyla düzeltilebilen hafif bir kanama eğilimine neden olur (12, 52).

Hermansky-Pudlak Sendromu: Otozomal resesif olarak geçen bir hastalıktır. Trombosit sayısı normaldir. Azalmış sayıda anormal dens granüller mevcuttur. Multiple agonistlerle sekresyon ve agregasyonda azalma vardır. Okülokutanöz albinizm vardır (52, 70).

Chediak-Higashi Sendromu: Otozomal resesif olarak geçiş gösteren bu hastalıkta dev granüller görülür. Enfeksiyonlar vardır. Nörolojik problemler de görülebilir. Sekresyon ve agregasyonda azalma vardır (52, 70).

Wiskott-Alderich Sendromu: X-kromozom geçişlidir. Trombositopeni, küçük trombosit, egzema ve immünite eksikliği vardır. Dens granül sayıları azalmıştır. ADP, epinefrin ve kollajen agregasyonu azalmıştır (12, 52, 70).

Quebec Platelet Hastalığı: Otozomal dominant olarak geçen bir hastalıktır. Epinefrinle anormal agregasyon gösterir. Alfa granül protein içeriğinde bozulma vardır. Kanama, trombosit transfüzyonuna yanıt vermez (12, 52).

2.4.1. Trombositlere Bağlı Hemostaz Bozukluğu Olan Hastaların Ağız Bulguları:

Trombositopenik Purpura: Muköz membranlarda spontan kanamalar damakta ve mukozada peteşi, ekimoz ve hemorajik veziküller meydana gelebilir. Diş eti ödemli, yumuşak ve frajil durumdadır (7, 21, 65, 89).

Trombositopeni: En sık görülen oral bulgu purpuralardır. Ayrıca peteşi, ekimoz, hemorajik veziküller ve hematomlar da görülür. Mukozaların rengi vasküler dilatasyonu andıran parlak kırmızı renkte olabilir. Spontan diş eti kanamaları ile birlikte travmalar diş fırçalama, diştaşı temizliği ve oral cerrahi işlemler sonrasında başlayan uzun kanamalar görülür (9).

Trombositozis: Trombosit sayısının yüksekliğinin problem yaratmayacağı düşünülse de bulguları arasında trombosit sayısı az olduğunda da görülen diş eti kanaması ve mukozal ekimoz vardır. Peteşi nadirdir (9).

von Willebrand Hastalığı: Spontan diş eti kanaması, diş çekimi ya da oral cerrahi işlemlerden sonra uzamış kanama vardır. Peteşi nadirdir. Tedavilerden sonra purpuralar da görülebilir (9, 83).

Kantarci ve ark. (35), herediter trombosit fonksiyon bozukluklarından Glanzmann trombastenisi olan çeşitli derecelerde diş eti inflamasyonu ve diş eti kanamaları bulunan 3 olgu rapor etmişlerdir.

Fernandes Gomes ve ark. (18) Glanzmann trombastenisi olan olgularında; epistaksis, anemi, üst dudakta purpura ile gövde, el ve ayaklarda minör travmayla oluşan ekimozların bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, ağız içi muayene bulgularında da, alt-üst çene anterior bölgelerde generalize plak birikimi ile orta dereceli gingivitis ve maksiller anterior ve posterior dişlerde çürüklerin varlığını saptamışlardır.

Nixon' da, (51) Glanzmann trombastenisi olan bir hastasında, sert yiyeceklerin yenmesi ya da minör travmada bile gingival kanamaların ortaya çıkabildiğini bildirmiştir. Bu hastada endodontik tedavi planlanmış, ancak tedavisi sırasında menoraji ve müköz membranlarda kanama nedeniyle hastaneye kaldırıldığı için tedavisine ara verilmiştir. Hastanın ağız içi muayenesinde, oral hijyenin yetersiz olduğu, az miktarda supragingival diş taşına karşın, fazla miktarda subgingival diş taşı bulunduğu, diş etinde genaralize ödem ve pek çok dişte 5 mm' den fazla periodontal cep varlığıyla birlikte, sondlamadan sonra bile kanamanın fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Zakrzewska (91) ve Hatipoğlu (30) sundukları olgularında diş taşı temizliği sırasında uzun süren diş eti kanamalarının dikkatlerini çekmeleri, üzerine araştırma yapmışlar, yapılan tetkikler sonucunda Zakrzewska'nın olgusuna von Willebrand, Hatipoğlu'nun olgusuna ise trombosit fonksiyon bozukluğu tanısı konulmuştur.

Keila ve ark. (36) olgusunda da von Willebrand hastalığı, endodontik tedavi sırasında görülen kontrol edilemeyen kanama ile fark edilmiştir.

Literatürde sunulan olgularda da görüldüğü gibi trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalar diş hekimini yakından ilgilendirmektedir. Günümüze kadar olgu sunumları dışında diş hekimliği ile ilgili geniş bir çalışma yapılmamıştır. Amacımız bu grup hastalarda ağız içinde görülen bulguları saptamaktır.

BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamız için Hacettepe Üniversitesi etik kurulundan HEK 04/13-10 no' lu ve 26.02.2006 tarihli onay alınmıştır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında primer hemostaz bozukluklarından HTFB tanısı konulmuş olan hastalardan, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz Ve Radyoloji Anabilim Dalına gönderilen ve HTFB dışında başka sistemik hastalığı olmayan 20 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubu herediter trombosit fonksiyon bozukluğu olan 5 erkek, 15 kadın, 20 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaşları 19-52 yaş arasında olup, yaş ortalaması 32,35'dir. Hastaların yaşları, cinsiyetleri ve hastalıkları Tablo 3.1' de gösterilmiştir.

Ayrıca sistemik hastalığı olmayan 40 kontrol grubu hastası alındı. Kontrol grubu, sistemik açıdan sağlıklı, yaş ve cinsiyet açısından HTFB olan hastalar ile eşleştirilmiş sistemik problemi olmayan 10 erkek, 30 kadın, toplam 40 bireyden oluşmaktaydı. Kontrol grubu yaş dağılımı 18–51 yaş aralığında olup ortalama yaş 31, 68' dir.

Araştırmaya dahil edilen hastalara, çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak onayları alınmıştır.

Her iki hasta grubunun kanama öyküleri ve anamnezleri alınarak, ekstra ve intra-oral muayeneleri yapıldı.

Tablo 3.1. HTFB olan hastaların dağılımı

Hastalar	Cinsiyet	Yaş	Hastalığının Adı
1	K	28	von Willebrand
2	E	22	Hermansky-Pudlak Sendromu
3	E	48	von Willebrand
4	K	23	Trombosit Sekresyon Bozukluğu
5	E	27	Hermansky-Pudlak Sendromu
6	E	52	von Willebrand
7	K	19	von Willebrand
8	K	21	Gri Platelet Sendromu
9	K	26	Gri Platelet Sendromu
10	K	33	von Willebrand
11	K	20	von Willebrand

12	K	37	von Willebrand
13	K	21	Trombosit Sekresyon Bozukluğu
14	K	42	von Willebrand
15	K	37	Trombosit Sekresyon Bozukluğu
16	K	32	Trombosit Sekresyon Bozukluğu
17	K	46	Glanzmann Trombastenisi
18	E	21	von Willebrand
19	K	47	Hermansky-Pudlak Sendromu
20	K	45	von Willebrand

İntra-oral muayene sırasında hastalardan alınan aşağıdaki indeksler hazırlanan formlara kaydedildi.

1. Modifiye Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi (Mod. OHİ-S):

Bu indeks basitleştirilmiş oral hijyen indeksinin sadece debris değerlendirmek üzere modifiye edilmiş şeklidir (81). Oral hijyen indeksinde kullanılan dişler aynıdır. Bu dişler üst çene için sağ ve sol 1. büyük azıların bukkal yüzeyi ve sağ üst santral dişin fasiyal yüzeyi kullanılırken, alt çenede sağ ve sol 1. büyük azıların lingual yüzü ile alt sol santral dişin fasiyal yüzü kullanılmaktadır. Bu dişlere verilen değerlerin ortalaması alınarak oral hijyen seviyeleri değerlendirilmiştir.

Değerlendirme:

0: Görünür debris yok.

1: Diş eti kenarlarında devamlılığı olmayan ve 1mm den daha az seviyede debris var.

2: Diş eti kenarlarında 1mm den fazla ve devamlılığı olan debris var.

3: Diş eti kenarlarından itibaren diş yüzeyinin 1/3'ünü kaplayan debris var.

4: Diş yüzeyinde yaygın debris var (81).

Oral hijyen seviyelerini değerlendirmede ise:

İyi: 0,0–0,6

Orta: 0,7–1,8

Yetersiz: 1,9–3,0 kullanılmıştır.

2. Toplumsal periodontal tedavi gereksinim indeksi -Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN):

Diğer indekslerden farklı olarak sadece klinik durum tespitiyle birlikte tedavi gereksinimini de belirtmektedir. Bu şekilde sadece, bir toplumda mevcut olan gingivitis ve periodontitis bilgileri değil, gerekli tedavi seçenekleri ve tedavi masrafları gibi durumları da göz önüne serilebilmektedir.

CPITN özel bir sond vasıtasıyla tüm dişlere uygulanır ve her sekstant da en yüksek değer kaydedilir.

CPITN kodları:

0 : *Sağlıklı periodonsiyum*

1 : *Kanama; Sondlama ile kanama.*

2 : *Diş taşı; 3mm ye kadar cep ve supra-subgingival diştaşı varlığı.*

3 : *Cep Varlığı; 4- 5 mm' ye kadar cep varlığı.*

4 : *Cep Varlığı; 6 mm' den fazla cep varlığı (86).*

3. Çürük eksik dolgulu dişler-Decayed Missing Filling Teeth (DMF-T):

Çürüğü değerlendirmek üzere kullanılan DMF-T indekisinde, ağız muayenesi sırasında çekilmiş ve dolgulu dişlerin sayısı hesaplandı. Periodontal ve ortodontik nedenlerle çekilen dişler hesaplama katılmadı. Bu indeksle şimdiki ve geçmiş dental sağlık durumu saptanmaktadır (87).

4. Cep derinliklerinin(CD) ölçümü:

Tüm bireylerde CD ölçümü Williams periodontal sondu kullanılarak yapıldı. Bu ölçüm esnasında sondun, basınç uygulamaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak uygulamasına özen gösterildi. Ölçümler her dişin vestibül yüzündeki Mesial (M) ve Distal (D) alanlarda gerçekleştirildi. M ve D alanlardaki klinik ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak istatistiksel çalışmaya dâhil edildi.

5. Diş eti kanama indeksi (DKİ):

Sondlamada meydana gelen diş eti kanamasının değerlendirilmesinde diş eti kanama indeksi(DKİ) kullanılmıştır. Bu indekse göre cep derinliği tespitinden sonra, 10 saniye içerisinde cepte bir kanama varsa (+), görülüyorsa (-) değer verilmektedir. Kanama görülen alan sayısının toplamı kullanıldı (81).

İntra-oral muayeneleri sırasında indeksler dışında dudak, alveoler mukoza, yanak mukozası, ağız tabanı, dil, yumuşak damak, ve sert damak ayrıntılı olarak incelendi.

Hazırlanan formlara bireylerin eğitim durumları, ağız bakımı alışkanlıkları, klinik parametreler; diş eti rengi, diş mobilitesi, anormal doku oluşumları (örneğin ülserasyonlar, peteşiler, büyümeler vb.), diş eti yüzey yapısı ve kıvamı, klinik ataşman durumu, interdental papil yapısı aşağıda ki seçeneklere göre kaydedildi (8).

- Diş eti rengi: açık pembe, normal (gülkurusu) , kırmızı
- Yüzey yapısı: gergin plak, normal (Portakal kabuğu görünümü), düzensiz
- Doku tonusu: ödemli, normal, fibröz
- Marjinin pozisyonu ve ataşman durumu: çekilme (resesyon), normal, gecikmiş tip erüpsiyon, diş eti büyümesi
- İnterdental papil yapısı: körelmiş (blunted), normal(scalloped), büyümüş.

Hastalardan alınan periapikal radyograflar, Planmeca Prostyle-Intra röntgen cihazında, Kodak E speed hızlı film kullanılarak, 63 kVp, 8 mA, 0,33 sn ekspoz süresi uygulanarak elde edilmiştir. Panoramik radyograflar, Planmeca proline 2002 cihazı ile hastaya uygun radyasyon dozu kullanılarak elde edilmiştir. Periapikal ve bite-wing radyograflar Dürr X-25 marka, panoramik radyograflar ise Velopeks Extra-x marka otomatik film banyo cihazı ile firmanın talimatlarına uyularak banyo edilmiştir.

Değerlendirmeler; karanlık odada, negatoskop ışığı altında ve filmlerin kenarlarından ışık sızmayacak şekilde etrafı siyah kartonla çevrelenerek, x2 büyütme büyüteç kullanılarak yapılmıştır. İncelenen radyograflarda alveoler kemik kaybı, kemiğin kortikal ve trabeküler yapıları ile birlikte farklı diğer bulgular değerlendirildi.

Alveoler kemik kaybı değerlendirilmesinde; alveoler kretin yapısındaki değişiklikler ve anterior ve posterior bölgelerdeki alveoler kemik seviyeleri göz önüne alınmıştır. Bunun için tüm interproksimal alveoler kret ve periodontal marjin seviyeleri kontrol edilmiştir. Trabekül yapıdaki şekil, sayısal değişiklikler ve kemiğin kortikal yapısındaki farklılıklar değerlendirilmiştir (85). Ayrıca farklı radyografik bulgular da kaydedilmiştir.

3.1. İstatistiksel Değerlendirilme:

Elde edilen sonuçlar Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalında değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grupları arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Klinik parametreler de gruplar arasındaki farklar “Mann-Whitney U-Testi” kullanıldı. Nitelik olan verilerde iki grup arasında farkın araştırılmasında “ki-kare testi” ve “Fisher kesin ki-kare testi” uygulandı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki spearman korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi (13).

BULGULAR

Araştırmamızda, gruplar arasında eğitim durumları açısından herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Her iki grupta bulunan hastalarda okuma yazma bilmeyen yoktu ve yüksek öğretim mezunu hastaların sayısı tüm gruba göre en fazla bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların eğitim durumları

Eğitim durumları	HTFB olan	Kontrol grubu	Toplam
------------------	-----------	---------------	--------

	hastalar Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
İlköğretim mezunu	4 (20)	9 (22,5)	13 (21,7)
Ortaöğretim mezunu	6 (30)	9 (22,5)	15 (25)
Yüksek öğrenim mezunu	10 (50)	22 (55)	32 (53,3)
Toplam	20 (100)	40 (100)	60 (100)

Hasta gruplarının diş fırçalama alışkanlıklarına bakıldığında yine anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.2). Eğitim durumuyla fırçalama alışkanlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu gruplar arasında da farklılık bulunmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Hasta gruplarında diş fırçalama alışkanlıkları

Fırçalama durumu	HTFB olan hastalar Sayı (%)	Kontrol grubu Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Günde 1 kez veya düzensiz	7 (35)	19 (47,5)	26 (43,3)
Günde 2 kez ve düzenli	13 (65)	21 (52,5)	34 (56,6)

Toplam	20 (100)	40 (100)	60 (100)
--------	-----------	-----------	-----------

Tablo 4.3. Diş fırçalama alışkanlığı ile eğitim durumu arasındaki ilişki

Eğitim	İlköğretim mezunu	Ortaöğretim mezunu	Yüksek öğrenim mezunu	Toplam
Fırçalama	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Günde 1 kez veya düzensiz	8 (30,8)	8 (30,8)	10 (38,5)	26 (100)
Günde 2 kez ve düzenli	5 (14,7)	7 (20,6)	22 (64,7)	34 (100)
Toplam	13 (21,7)	15 (25)	32 (53,3)	60 (100)

Oral hijyen seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arasında herhangi bir farklılık bulunmadı. Her iki grupta da oral hijyen durumu eşit seviyede idi (Tablo 4.4). Oral hijyen seviyeleri ile diş fırçalama alışkanlıkları arasında da bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Grupların Oral hijyen seviyeleri

Gruplar	HTFB olan hastalar	Kontrol Grubu	Toplam
Oral hijyen Seviyeleri			
İyi	5 (25)	8 (20)	13 (21,7)
Orta	13 (65)	27 (67,5)	40 (66,7)
Yetersiz	2 (10)	5 (12,5)	7 (11,7)
Toplam	20 (100)	40 (100)	60 (100)

Tablo 4.5. Oral hijyen seviyeleri ve fırçalama alışkanlıkları arasındaki ilişki

	Fırçalama Oral-hijyen Seviyeleri	Günde 1 kez veya düzensiz Sayı (%)	Günde 2 kez ve düzenli Sayı (%)	Toplam
HTFB olan hastalar	İyi	0 (0)	5 (25)	5 (25)
	Orta	6 (30)	7 (35)	13 (65)
	Yetersiz	1 (5)	1 (7,7)	2 (10)
	Toplam	7 (35)	13 (65)	20 (100)
Kontrol Grubu	İyi	3 (7,5)	5 (12,5)	8 (20)
	Orta	13 (32,5)	14 (35)	27 (67,5)
	Yetersiz	3 (7,5)	2 (5)	5 (12,5)
	Toplam	19 (47,5)	21 (52,5)	40 (100)

CPITN sonuçları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Ancak derin cepler değerlendirildiğinde (kod 4: 6mm < cep derinliği) HTFB olan hastalarda bu oranın kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Kanama durumu (kod 1: Sondlamada kanama) karşılaştırıldığında yine kanamanın HTFB olan hastalarda fazla görüldüğü saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. CPITN verileri

CPITN Kodları	HTFB olan hastalar	Kontrol Grubu	Toplam
---------------	--------------------	---------------	--------

	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Kod 0	0 (0)	1 (2,5)	1 (1,7)
Kod 1	3 (15)	1 (2,5)	4 (6,7)
Kod 2	5 (25)	22 (55)	27 (45)
Kod 3	6 (30)	11 (27,5)	7 (28,3)
Kod 4	6 (30)	5 (12,5)	11 (18,3)
Toplam	20 (100)	40 (100)	60 (100)

HTFB olan hastalar ve kontrol grubunu oluşturan hastaların DMF-T indeksi, ortalama CD ve DKİ ile ilgili sonuçlar Tablo 4.7' de gösterilmiştir.

Klinik parametrelerden DMF-T indeksi verileri değerlendirildiğinde, HTFB olan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamda bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). HTFB olan hastalar ile kontrol grubuna ait ortalama CD ölçümlerine bakıldığında HTFB olan hastalarda CD ölçümlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.7). DKİ verilerinde de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,05$). DKİ sonuçlarının HTFB olan hastalarda daha fazla olduğu saptandı. Ortalama CD ve DKİ verileri arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonun olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.8). CPI-TN verileri ile CD ve DKİ verileri arasında her iki grupta da pozitif yönde orta derecede bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.7. Klinik parametreler

Parametreler	HTFB olan hastalar (ort±sd) (n=20)	Kontrol Grubu (ort±sd) (n=40)

DMF-T	8,60± 3,83	8,33±5,36
CD	2.370±0,74	1.960±0,46
DKİ	12,05±8,95	4,22±4,84

Tablo 4.8. Ortalama CD ile DKİ arasındaki korelasyon

		Ort. CD	
		r	p
HTFB olan hastalar	Ort. DKİ	0,605	0,005*
Kontrol Grubu	Ort. DKİ	0,302	0,059

Spearman' s korelasyon analizi

Önemli $p < 0,05$ (iki yönlü)

Tablo 4.9. CPITN ile CD ve DKİ arasındaki korelasyon

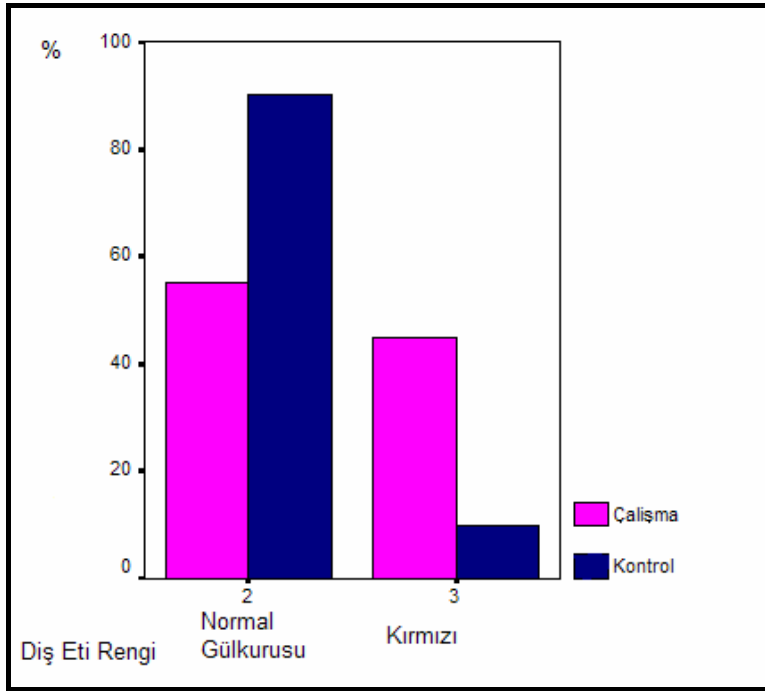
		CPITN	
		r	p
HTFB olan hastalar	Ort. CD	0,527	0,017
	Ort. DKİ	0,485	0,030
Kontrol Grubu	Ort. CD	0,469	0,002

	Ort. DKİ	0,336	0,034
--	----------	-------	-------

Spearman' s korelasyon analizi

Önemli $p < 0,05$ (iki yönlü)

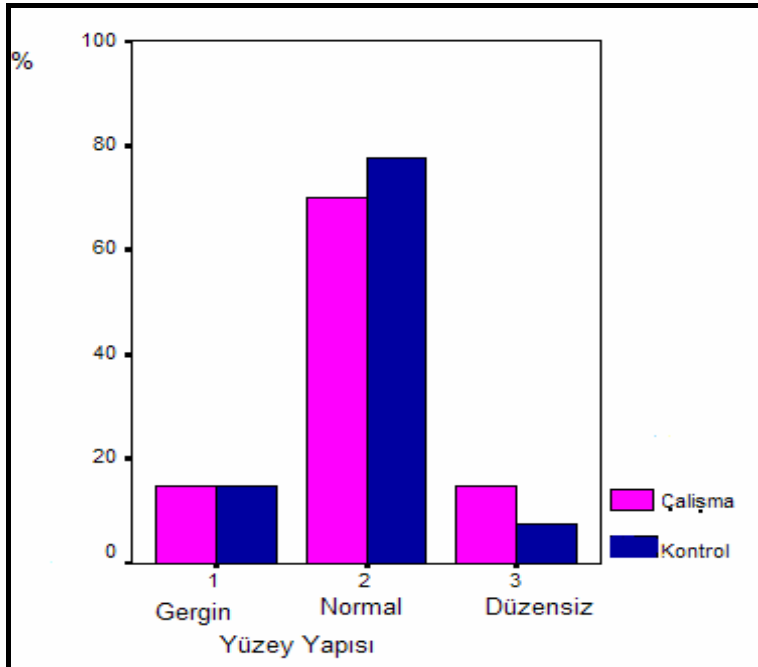
Diş eti rengi açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p < 0,05$) (Şekil 4.1). Diş etinin kırmızı rengi HTFB olan hastalarda fazla izlenmiştir (Şekil 4.2). Diğer klinik bulgular olan diş etinin yüzey yapısı ve kıvamı, klinik ataşman durumu ve interdental papil yapısı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6).



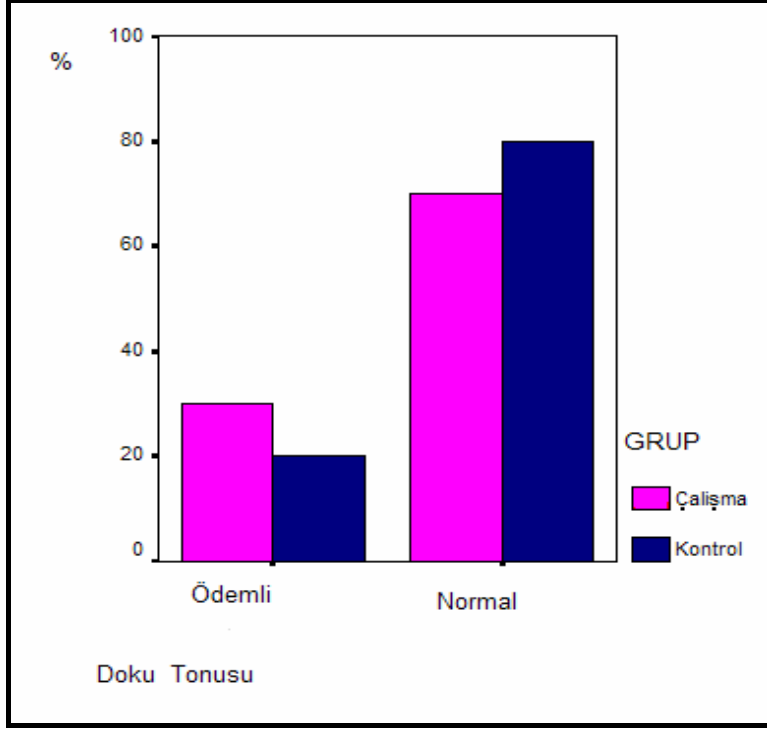
Şekil 4.1. Diş eti rengi



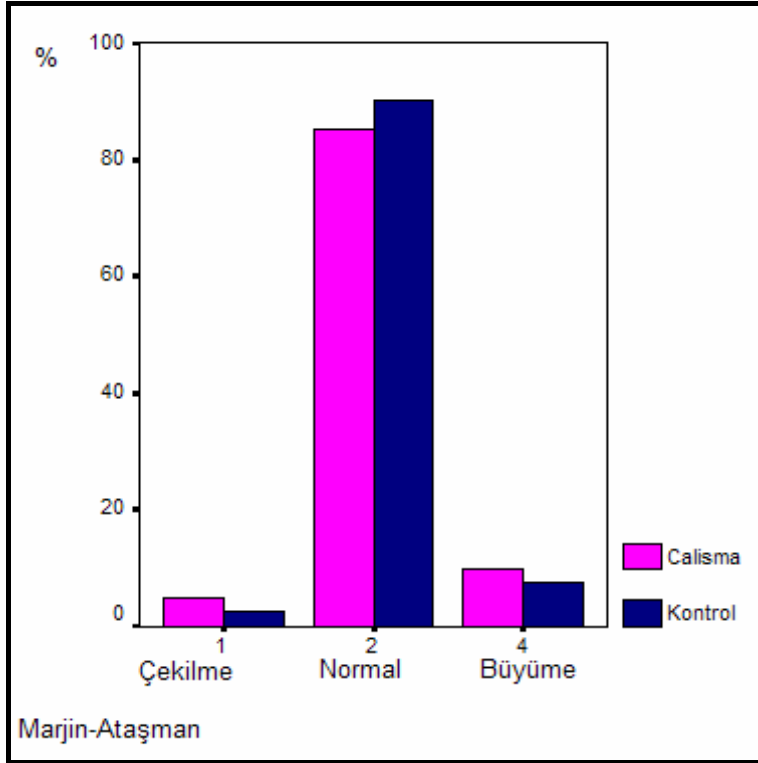
Şekil 4.2. Diş etinin kırmızı rengi



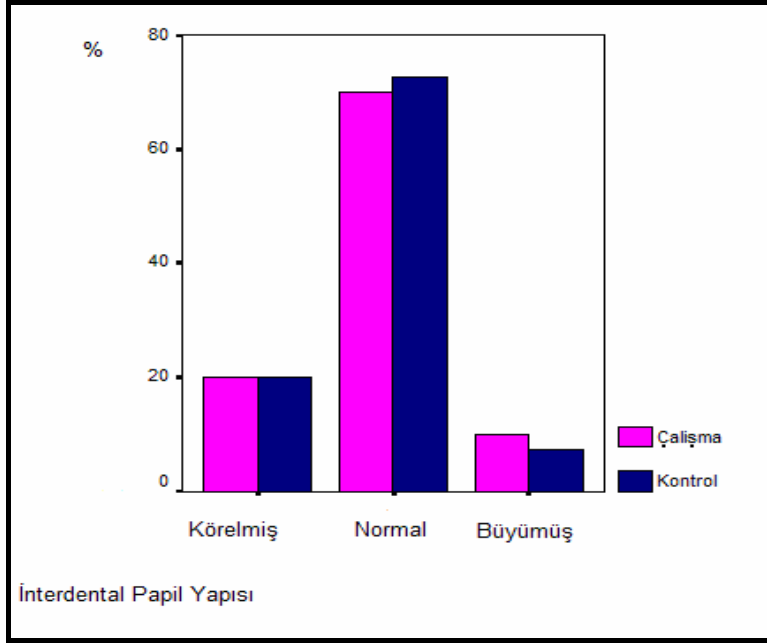
Şekil 4.3. Yüzey yapısı



Şekil 4.4 Doku tonusu



Şekil 4.5. Marjin durumu ve ataşman seviyesi



Şekil 4.6. İnterdental papil yapısı

İntra-oral muayene sırasında görülen klinik parametreler değerlendirildiğinde HTFB olan hastalarımızdan birinde periodontal apse, kontrol grubu hastalarımızdan birinde de diş etinde vezikül görülmüştür. Dudak, alveoler mukoza, yanak mukozası, ağız tabanı, dil, yumuşak damak ve sert damakta ise herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmamıştır. Mobilitayı artıran bir sebep olmaksızın meydana gelen diş mobilitelerine bakıldığında, her iki gruptaki bireylerde eşit sayıdaki dişte mobiliteler vardı. Her iki grupta da ikişer hastada spontan ağız kanaması mevcuttu. Ancak, HTFB olan hastalarda spontan kanamaların uzun sürdüğü (7–10 gün) tespit edilmiştir (Şekil 4.7). Ayrıca klinik gözlemlerde CD ölçümü sonrası görülen kanamaların da HTFB olan hastalarda normal kanama süresinden uzun olduğu gözlemlendi (Şekil 4.8). HTFB olan hastaların en fazla şikâyet ettikleri konulardan biri halitozisti.



Şekil 4.7. Uzun süren spontan kanama



Şekil 4.8. CD ölçümü sonrası uzun süren kanama

HTFB olan hastaların alınan kanama öyküsündeki bulgular Tablo 4.10' da gösterilmiştir. Bu gruptaki bazı hastalara zaman zaman anemi için tedavi uygulandığı ve iki hastada aşırı menorajiyi önlemek için oral kontraseptif tedavisinin uygulandığı öğrenildi. Ayrıca iki hastada cerrahi işlemler öncesi trombosit replasmanı verildiği için cerrahi işlem sonrası kanama görülmemiştir. 4 hastada diş çekimi sonrası 3 ile 12 gün arasında 2 hastada da diş etinde 7 ile 10 gün süren kanamalar meydana gelmiştir. Kontrol grubunda kanama öyküsü değerlendirildiğinde 2 hastada uzun süren burun kanaması, 2 hastada uzun süren adet kanaması, 1 hastada spontan ağız kanaması, yine bir hastada kolay morarma şikâyeti ve 3 hastada da kansızlık şikâyetinin olduğu öğrenilmiştir.

Tablo 4.10. HTFB olan hastaların kanama öyküsü

	<u>Kişi Sayısı</u>	<u>Dr. Başvuru</u>	<u>Transfüzyon</u>
Burun kanaması (>10 dk devam eden)	16	42	5
Adet kanaması (>7 gün yada sık ped değiştirme)	11	3	1
Basit yarayı takiben >15dk devam eden kanama yada 1 hafta	8	1	0

İçinde tekrar eden kanama			
Spontan ağız kanaması	11	2	1
Diğer anormal kanamalar	9	6	3
Cerrahi işlemleri takiben fazla kanama (Kendisinin gösterdiği yada hekimin belirttiği)	9	7	4
Spontan morluklar	12	-	-
Kansızlık	6	-	-

HTFB olan hastalardan alınan periapikal ve panoramik radyografların incelenmesi sonucunda kemiğin trabeküler ve kortikal yapısında herhangi bir farklı bulguya rastlanılmadı. Tüm hastalarımızda, anterior bölgelerde alveoler kret sivriliğinin kaybolduğu saptanmıştır (Şekil 4.9). Posterior bölgelerde de alveoler kretlerin diffüz ve düzensiz olduğu, alveoler kret ile lamina dura arasındaki keskin açının kaybolduğu ve alveoler kemik seviyesinde lokalize kemik kayıpları gözlenmiştir (Şekil 4.10). Ayrıca, bir hastada sol alt birinci molar dışında taurodontizm ve başka bir hastada da maksiller sinüste mukoz retansiyon kisti olduğu görülmüştür.



Şekil 4.9. HTFB olan bir hastamızın anterior bölgesinden alınan periapikal radyograf



Şekil 4.10. HTFB olan bir hastamızın posterior bölgesinden alınan periapikal radyograf

TARTIŞMA

İntra-oral muayene sırasında saptanan bulguların, sistemik hastalıklarla ilişkisi olabileceğinden, diş hekimlerinin bu önemli noktayı tanı ve tedavi planlamasında göz önünde tutmaları gerekmektedir. Birçok

hematolojik hastalığın ağızda belirti verdiği bilinmektedir. Ağız içinde görülen bu bulguların önemsenerek hastanın yönlendirilmesi, gerçek sistemik nedenin saptanmasını hızlandıran önemli etkenlerden birisi olabilir. Tanısı konulmamış hematolojik bozukluğu olan hastalarda ya da konsültasyon istenmeden gerçekleştirilen diş tedavilerinde hastanın hayati tehlikesi olabileceği de unutulmamalıdır.

Literatürde diş tedavileri sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar nedeni ile ilk tanının konulduğu olgular rapor edilmiştir (30, 75, 91). Sonis ve Musselman (76)'nın çalışmalarında hafif şiddetli hemofili hastalarının %14'ünde, orta şiddetli hemofili hastalarının % 30'unda yoğun diş eti kanamasını takiben ilk tanının konulduğu bildirilmiştir. HTFB olan hastalarda özellikle de von Willebrand hastalarında (hafif şiddetli vakalarda) spontan gelişen veya cerrahi işlemlerden sonra oluşan kanamalar genellikle uzun süreli ve sızıntı şeklindedir (36). Çalışmamızda von Willebrand hastalığı olan iki olgumuzun diş etlerinde uzun süren spontan, sızıntı şeklinde kanama (7-10 gün) saptanmıştır. Yapılan daha önceki çalışmalarda Glanzmann trombastenili hastaların % 22,8'inde, von Willebrand hastalarının % 29'unda diş eti kanaması bildirilmiştir (79, 93). Bizim çalışmamızda, hastalardan aldığımız kanama öyküsünde % 55 diş eti kanaması bulunmuştur. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuç diğer çalışmalara göre dikkat çekici olarak daha yüksek bir orandadır.

Diş hekimliği açısından hemostaz bozukluğu olan hastalarda diş tedavi planlaması yapılırken kanal tedavisi, diş çekimine tercih edilmelidir (36, 83). Ortodontik tedavi gereken hastalarda hareketli apareylerin kronik irritasyon nedeniyle kanama oluşturabileceği bu nedenle sabit tedavilerin daha uygun olacağı belirtilmiştir (28,82). Gingivektomi, gingivoplasti, operkülektomi gibi cerrahi işlemlerin kanamalı olması nedeniyle elektro-cerrahi tekniklerinin kullanılması bu hastalarda daha uygundur. Ancak bu hastalarda elektro-cerrahi tekniklerinin doku nekrozu oluşturabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (21, 51). Cerrahi yaklaşımlar sırasında özellikle derin

enjeksiyonlar, komplike diş çekiminin gerektiği hastalarda diş hekimleri daha dikkatli olmalıdır. Dental implant uygulamaları ise tercih edilmemelidir (67).

Kanamaya neden olabilecek dental işlemlerin zorunlu olduğu bu grup hastalarda hematoloji uzmanının önerisi doğrultusunda diş hekimi tedavi planlamasını belirlemelidir. Genel olarak hemostaz bozukluğu olan hastalarda; trombosit transfüzyonu, antifibrinolitik tedavi (traneksamik asid), Desmopressin (DDAVP) veya eksik faktörün tamamlanması sonrası dental tedaviler yapılmalıdır (3, 88). Çalışmamızda tedavi planlaması sonucu kanamalı dental işlem gereken hastalarımızın 5' üne trombosit transfüzyonu, 5' ine faktör replasmanı ve 2' sine desmopressin tedavisi hematoloji doktorları tarafından uygulanmıştır. Transfüzyon yapılmış olan hastaların hepatit B, hepatit C, HIV virüsleri ile karşılaşma riskinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (41, 77). Sık transfüzyon yapılan hastalarda alloimmünizasyon riskinin de yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle diş hekimleri sık transfüzyona sebep olmamak için en az seansta olabildiğince fazla dental işlemi gerçekleştirmelidir (3, 55, 67, 70).

Kanama kontrolünde tercih edilecek yöntem ve/veya materyalde aranacak özellikler yara iyileşmesini engellememeli, transfüzyon ihtiyacını arttırmamalı ve hastanede kalış süresini uzatmamalıdır. Cerrahi sonrasında kanama kontrolü amacıyla bölgeye basınç, epinefrin gibi vazokonstrüktör maddeler, suture, cerrahi stentler, antifibrinolitik ajanlar (traneksamik asit, epsilon- aminokaproik asit) absorbe olabilen hemostatik ajanlar (jelatin sünger, okside edilmiş selüloz, kollajen), fibrin glue ve pat uygulanabilir (4, 17–19, 26, 32, 33, 44, 45, 49, 50, 57, 58, 62, 67, 73, 78, 92). Traneksamik asit kanamaya neden olabilecek işlemler sonrasında en fazla kullanılan lokal ajanlardan birisidir (15, 44, 88). Traneksamik asidin epsilon-aminokaproik aside göre etkinliği 10 kat daha fazla, yan etkisinin ise daha az olduğu bildirilmiştir (15). Diş hekimliği uygulamalarında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta bu hasta gruplarında cerrahi işlem sonrası yanıtıcı olarak kanamanın kontrol altına alındığının zannedilmesidir. Nitekim çalışmamızdaki von Willebrand' lı bir hastada görülen spontan diş eti kanamasının kontrolünde ilk önce lokal traneksamik asid ve hemostatik ajanlar

uygulanmış, ancak kanamanın kontrol altına alınamaması nedeniyle faktör replasmanı gerekmiştir. Bu gibi olumsuz sonuçlarla karşılaşmamak için hemostaz bozukluğu olan hastalarda dental işlem sonrası kanama kontrolü takibinin daha uzun süreli yapılması önerilir.

Hasar gören dokuya trombositler tarafında birçok büyüme faktörü salınır. Bunlardan en önemlileri PDGF, TGF- β , insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) dır. Son yıllarda trombositlerin bu fonksiyonları dikkate alınarak yara bölgesinin rejenerasyonun da trombositten zengin plazma (TZP) kullanımı gündeme gelmiştir. PDGF ve TGF- β ' nın, yara iyileşmesi sırasında fibroblast ve osteoblastların proliferasyonunu sağlayarak, yeni oluşan kemiğin kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (11, 23, 24, 27, 47, 53, 66) .

Kazanılmış trombosit fonksiyon bozukluğu süresinin ağız içi bulgularını etkileyebileceği düşünülerek, çalışmamıza sadece herediter trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalar alınmıştır. Son 2 ay içinde trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olabilen ilaçları kullanan hastalar ise kontrol grubuna dahil edilmemişlerdir.

Yaş ve cinsiyetin ağız bulgularına etkisini en aza indirmek amacıyla çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarının farklı olmamasına dikkat edilmiştir. Kontrol grubunda, kanama diyatezi olmayan 2 hastada uzun süren burun kanaması, 2 hastada uzun süren adet kanaması, 1 hastada spontan diş eti kanaması ve bir hastada minör travmalarda morarma şikâyeti olup, 3 hastada ise kansızlık şikâyeti vardı. Kanama diyatezi tanısı konulabilmesi için tablo 4.12 'de belirtilen birkaç pozitif kanama bulgusunun birlikte görülmesi gerekmektedir.

Diş fırçalama alışkanlığını yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, anne babanın eğitim düzeyi, kanama korkusu gibi faktörler etkileyebilmektedir (14,25). Güngör ve ark.'nın (25) yaptıkları çalışmada bireylerin eğitim seviyesi arttıkça, diş fırçalama alışkanlıklarının da arttığı belirtilmiştir. Bizim de çalışmamızda hastaların eğitim seviyeleri ile diş fırçalama alışkanlıkları arasında pozitif ilişki saptanmakla beraber, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Özellikle hemostaz bozukluğu olan hastaların prognozu açısından koruyucu diş hekimliği çok önemlidir. İdeal olan bu sürecin dişlerin sürmesiyle başlamasıdır (68). Çalışmamızda oral hijyen seviyeleri ile diş fırçalama alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuç hastaların diş fırçalama konusunda yetersiz olması nedeniyle eğitime ihtiyaçları olduğunu göstermiştir. Literatür incelemesi ve çalışmamız sonucunda hastaların tıbbi ve dental tedavilerinin bir arada yürütüleceği ve oral hijyen eğitimlerinin verileceği merkezlerin oluşturulması önemli bir gerekliliktir (5).

Mielnik-blaszczak ve ark. (48) debris değerlendirmesi yaptıkları hemostaz bozukluğu olan çocuklarda, OHI seviyelerinin sağlıklı gruba göre yetersiz olduğunu rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda ise her iki grup hastamızda da OHI seviyelerinin orta düzeyde olduğu saptanmıştır. Alpagot'un (2) ülkemizdeki sağlıklı bireylerin OHI seviyelerinin saptanması için yaptığı çalışmasında çoğunluğun orta düzeyde oral hijyene sahip olduğu gösterilmiştir.

Çürük indeksi değerlerimiz, Alpagot'un (2) sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumlu olup, gruplar arasında bu açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde bulduğumuz benzer çalışma sadece hemofilisi olan çocuklarda yapılan çalışmalardır. Bunlarda da farklı sonuçlar bulunmuştur. Mielnik-blaszczak ve ark. (48) yaptığı çalışmada DMF-T açısından sağlıklı çocuklarla hasta çocuklar arasında bir farklılık bulunmamıştır. Boyd ve ark. (5) ve Sonbol ve ark. (74) çalışmalarında ise, hemofilisi olan çocuklarda DMF-T indeksinin düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Hastalar cep derinlikleri ve diş eti kanama indeksi yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre hasta grubunda bu değerlerin yüksek olduğu ve CD ile DKİ arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca, bu hastalarda cep ölçümü sonrası görülen kanamaların, kontrol grubu hastalarına göre uzun sürdüğü de dikkati çekmekteydi.

Toplumsal periodontal ve tedavi gereksinim indeksi sonuçları değerlendirildiğinde; HTFB olan hasta grubunda CPITN kod 3 ve CPITN kod 4' ün oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. CPITN skorları, CD ile DKİ arasındaki anlamlı ilişki, klinik olarak diş eti renginin daha kırmızı olması ve radyograflarda görülen alveoler kemik kaybı bulguları birleştirildiğinde periodontitis tanısına varılmıştır. Bu sonuç, trombosit bozukluğu olan hastalarda periodontal sorunların olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde trombosit sayısında azalma ve uzamış kanama zamanıyla karakterize trombositopenik purpura hastalarında da benzer bulgular gösterilmiştir. Trombositopenik purpura hastalarında lokal irritasyonlar sonucunda gingival değişiklikler oluşmakta ve etken ortadan kalktığında bu değişikliklerin şiddeti azalmaktadır (7). Literatürde şiddetli periodontal yıkımın, sadece aplastik anemi ve aplastik aneminin nadir bir tipi olan Fanconi anemisini içeren hemostaz bozukluklarında görüldüğü bildirilmiştir (1, 6, 69). Bizim çalışmamızda HTFB olan hastalarda benzer sonuç elde edilmiş olup, bu konuyla ilgili literatürde başka çalışma bulunmamaktadır.

Hastalarımız radyografik bulguları açısından değerlendirildiğinde, bir hastada sağ alt 1. molar dişte taurodontizm görülmüştür. Literatürde trombosit fonksiyon bozukluğu ve dental anomaliler arasındaki ilişkiyi gösteren ayrıntılı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Açık göz ve ark. (1) Fanconi anemili hastalarla yaptıkları çalışmalarında bir hastada süpernumere diş, bir diğer hastada konjenital diş eksikliği rapor etmişlerdir.

Hemolitik anemili hastaların kemik yapısında genel osteoporoz, trabeküler kemikte azalma, genişleme ve kortikal kemikte incelleme gibi radyografik bulgular görülebilmektedir (85). Lazarovits ve Griem (43) ise hemofilili bir hastalarının mandibulasında "hemofilik pseudo tümör" rapor etmişlerdir. Bizim araştırmamızdaki hastalarımızdan alınan radyografların değerlendirilmesi sonucunda, maksilla ve mandibuladaki trabeküler ve kortikal kemik yapılarının normal olduğu gözlenmiştir.

Hereditör trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastaların ağız bulgularının araştırıldığı bu çalışmanın en önemli sonucu; hasta grubunda nedeni lokal eklemlerle açıklanamayan periodontal yıkımın bulunmasıdır.

SONUÇLAR

Araştırmamızda, herediter trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastaların oluşturduğu gruba ve sağlıklı dental hastaların oluşturduğu kontrol grubuna ait bireylerden elde edilen bulgular ışığında şu sonuçlara ulaşılmıştır.

1- Mod. OHI-S indeks sonuçlarına göre her iki grupta da hijyen durumu orta seviyede olup istatistiksel olarak ta bir farklılık bulunmadı.

2- Çürük durumunu değerlendirdiğimiz DMF-T indeksine göre HTFB olan hastalarda bu indeks değeri 8,60 iken kontrol grubunda da 8,33 idi. Bu bulgular HTFB olan hastalarda çürük açısından bir değişim olmadığını göstermektedir.

3- HTFB olan hastalarda DKİ 12,05 iken kontrol grubunda ise DKİ 4,22 olarak saptandı. Bu hastalarda kanamaların daha fazla olduğu görülmektedir.

4- Ortalama CD derinliği, HTFB olan hastalarda 2.37 mm, kontrol grubunda 1.96 mm olarak bulundu. HTFB olan hastalarda CD kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıydı. Oral hijyen durumları eşit olmasına rağmen cep derinliğinin artması dikkati çekmektedir.

5- CPITN sonuçlarında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken, 6mm den fazla ceplerin bulunduğu kod-4 HTFB olan hastalarda daha fazla görülmüştür.

6- Klinik durumun değerlendirilmesinde diş etinin kırmızı rengine HTFB olan hastalarda daha fazla rastlanılmıştır. Diğer klinik bulgularda ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, HTFB olan hastaların kontrol grubuyla beraber iyi bir oral hijyene sahip olmadıkları ancak, bununla birlikte cep derinliklerinde ve sondlamadan sonra meydana gelen kanamalarda artış saptanmıştır. Bunun HTFB olan hastalarda, pıhtılaşmada ve yara iyileşmesindeki bozukluklar sonucu, periodontal dokuların etkilendiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Acikgoz A., Ozden F.O., Fisgin T., Acikgoz G., Duru F., Yarali N., Albayrak D., Oral and dental findings in Fanconi's anemia, *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 22(6), 531-539, 2005.
2. Alpagot T. 30-45 Yaş Grubundaki Bireylerde Periodontal Hastalık, Diş Çürüğü Ve Parotis Salgısı Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1986.
3. Balduini C.L., Lolascon A., Savoia A., Inherited Thrombocytopenias: From Genes to Therapy, *Haematologica*, 87(8), 860-880, 2002.
4. Blanco-Carrion J., Linares-Gonzalez A., Batalla-Vazquez P., Diz-Dios P., Morbidity and economic complications following mucogingival surgery in a hemophiliac HIV-infected patient: a case report, *J. Periodontol.*, 75(10), 1413-1416, 2004.
5. Boyd D., Kinirons M., Dental caries experience of children with haemophilia in Northern Ireland, *Int. J. Paediatr. Dent.*, 7(3),149-53, 1997
6. Brennan M.T., Sankar V., Baccaglini L., Pillemer S.R., Kingman A., Nunez O., Young N.S., Atkinson J.C., Oral manifestations in patients with aplastic anemia, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 92(5),503-508, 2001.
7. Carranza F.A., Influence of systemic diseases on the periodontium. "Clinical Periodontology" (Ed. Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A.)'de 8 th.ed., St Louis, Saunders, s. 185-205, 1996.
8. Carranza F.A., Clinical Features of Gingivitis. "Clinical Periodontology". (Ed. Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A.)'de 8 th.ed., St Louis, Saunders, s. 223-232, 1996.
9. Catalano P.M., Platelet and Vasculer Disorders, "Internal Medicine for Dentistry" (Ed. Rose L.F., Kaye D.)' de, St.Louis, Mosby Company, s. 346-374, 1990.
10. Cattaneo M., Inherited Platelet-Based Bleeding Disorders, *Journal Of Thrombosis And Hemostasis*, 1, 1628-1636, 2003.

11. Cenni E., Ciapetti G., Pagani S., Perut F., Giunti A., Baldini N., Effects of activated platelet concentrates on human primary cultures of fibroblasts and osteoblasts, *J. Periodontol.*, 76(3), 323-328, 2005.
12. Coller B.S., Hereditary Qualitative Platelet Disorders, "Williams Hematology", (Ed. Beutler E., Coller B.S., Kipps T.J., Lichtman M.A., Seligsohn U.)' de, 6 th Ed., McGraw-Hill Publishing Company, New York, s. 1551-1581, 2001.
13. Dawson B., Trapp R.G., Basic & Clinical Biostatistics, 4 th Ed., McGraw-Hill Company, New York, 2004.
14. Dayangaç B., Görücü J., Esen İ., Kıymazaslan F., Anne ve baba eğitim düzeylerinin yetişme çağındaki çocukların ağız bakım alışkanlıklarına etkisi, *Hacettepe Dişhek. Fak. Derg.* 25(1), 52-59, 2001.
15. Dunn C.J., Goa K.L., Tranexemic Acid. A review of its use in surgery and other indications, *Drugs*, 57(6), 1005–1032, 1999.
16. Federici A.B., Diagnosis of von willebrand disease, *Haemophilia*, 4, 654-660, 1998.
17. Federici A.B., Sacco R., Stabile F., Carpenedo M., Zingaro E., Mannucci P.M., Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases, *Haemophilia*, 6(2), 71-7, 2000.
18. Fernandes Gomes M., De Melo R.M., Plens G., Pontes E.M., Silva M.M., Da Rocha J.C., Surgical and clinical management of a patient with Glanzmann thrombasthenia: a case report, *Quintessence Int.*, 35(8), 617-20, 2004.
19. Frachon X., Pommereuil M., Berthier A.M., Lejeune S., Hourdin-Eude S., Quero J., Meziere X., De Mello G., Garnier J., Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 99(3), 270-275, 2005.

20. George J.N., Platelets, *The Lancet*, 355, 1531-1539, 2000.
21. Ghom A.G., Blood Disorders, "Textbook of Oral Medicine" da, New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publisher, s. 783-812, 2005.
22. Gordon J.L., Milner A.J., Blood Platelets as Multifunctional cells, "Platelets in Biology And Pathology"(Ed. Gordon J.L.) de, Amsterdam, North-holland pub. Com., s. 3-22, 1976.
23. Graziani F., Ivanovski S., Cei S., Ducci F., Tonetti M., Gabriele M., The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts, *Clin. Oral Implants Res.*, 17(2), 212-219, 2006.
24. Gruber R., Varga F., Fischer M.B., Watzek G., Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes, *Clin. Oral Implants Res.*, 13(5), 437-443, 2002.
25. Güngör K., Tüter G., Bal B., Eğitim düzeyi ile ağız sağlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, *G.Ü. Dişhek. Fak. Der.*, 16(1),21-25, 1999.
26. Halfpenny W., Fraser J.S., Adlam D.M., Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 92(3), s. 257-259, 2001.
27. Hanna R., Trejo P.M., Weltman R.L., Platelet alpha granules contain growth factors released into the surrounding environment during activation, *J. Periodontol.*, 75(12), 1668-1677, 2004.
28. Harrington B., Primary dental care of patients with haemophilia, *Haemophilia*, 6 Suppl 1, 7-12, 2000.
29. Hartwing J.H., Platelet Structure, "Platelet" (Ed. Michelson A.D.) de, Boston, Academic Press., s. 37-52, 2002.
30. Hatipoğlu H., Periodontal Şikayet ile Başvuran Hastada Trombosit Sekresyon Bozukluğu ve Dental Tedavisi (Bir olgu raporu), *Hacettepe Dişhek. Fak. Derg.*, 29(4 A), 28-33, 2005.

31. Hayward C.P., Rao A.K., Cattaneo M., Congenital platelet disorders: overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment, *Haemophilia*, 12 Suppl 3:128-36, 2006.
32. Izumi Y., Taniguchi T., Maruyama Y., Sueda T., Effective periodontal treatment in a patient with type IIA von Willebrand's disease: report of a case, *J. Periodontol.*, 70(5), 548-553, 1999.
33. Jasmin J.R., Dupont D., Velin P., Multiple dental extractions in a child with Glanzmann's thrombasthenia: report of case, *ASDC J. Dent. Child.*, 54(3), 208-210, 1987.
34. Kadir R.A., Economides D.L., Sabin C.A., Owens D., Lee C.A., Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia, *Lancet*, 14, 351(9101), 485-489, 1998.
35. Kantarci A., Cebeci I., Firatli E., Atamer T., Tuncer O., Periodontal management of Glanzmann's thrombasthenia: report of 3 cases, *J. Periodontol.*, 67(8), 816-820, 1996.
36. Keila S., Kaufman A., Itckowitch D., Uncontrolled bleeding during endodontic treatment as the first symptoms for diagnosing von Willebrand's disease. A case report, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 69(2), 243-246, 1990.
37. King M.S., Reed G.L., Development Of Platelet Secretory Granules, *Cell&Developmental Biology.*, 13, 293-302, 2002.
38. Klinger M.H., Inflammation, "Platelet" (Ed. Michelson A.D.) de, Boston, Academic Press,. s. 459-467, 2002.
39. Kumar S., Wong P.F., Leaper D.J., What is new in wound healing?, *Tur. J. Med. Sci.* 34, 147-160, 2004.
40. Kuter D.J., Megakaryopoiesis and thrombopoiesis, "Williams Hematology", (Ed. Beutler E., Coller B.S., Kipps T.J., Lichtman M.A., Seligsohn U.), 6 th Ed., Mcgraw-Hill Publishing Company, New York, s. 1339-1355, 2001.

41. Lak M., Peyvandi F., Mannucci P.M., Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease, *Br. J. Haematol.*, 111(4), 1236-1239, 2000.
42. Lavelle C.L.B., *Applied Oral Physiology*, London, Wright, 1988.
43. Lazarovits P., Griem M.L., Radiotherapy of Hemophilia Pseudotumors, *Radiology*, 91(5), 1026-1027, 1968.
44. Lee A.P., Boyle C.A., Savidge G.F., Fiske J., Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash, *Br. Dent. J.*, 198(1), 33-38, 2005.
45. Lucas O.N., Finkelman A., Tocantins L.M., Management of tooth extractions in hemophiliacs by the combined use of hypnotic suggestion, protective splints and packing of sockets, *J. Oral Surg. Anesth. Hosp. Dent. Serv.*, 20, 488-500, 1962.
46. Marcus A.J., Platelets and Their Disorders, "Disorders of Hemostasis" (Ed. Ratnoff O.D., Forbes C.D.) de, 3 th ed., Philadelphia, W.B. saunders company, s. 79-137, 1996.
47. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., Schimmele S.R., Strauss J.E., Georgeff K.R., Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 85(6), 638-646, 1998.
48. Mielnik-Blaszczak M., Evaluation of dentition status and oral hygiene in Polish children and adolescents with congenital haemorrhagic diatheses, *Int. J. Paediatr. Dent.*, 9(2), 99-103, 1999.
49. Morimoto Y., Yoshioka A., Sugimoto M., Imai Y., Kirita T., Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with von Willebrand disease, *Oral Dis.* 11(4), 243-248, 2005.
50. Mulkey T.F., Outpatient treatment of hemophiliacs for dental extractions, *J. Oral Surg.*, 34(5), 428-434, 1976.

51. Nixon K.C., Keys D.W., Brown G., Oral management of Glanzmann's thrombasthenia. A case report, *J. Periodontol.*, 46(6), 364-367, 1975.
52. Nurden A.T., Nurden P., *Inherited Disorders of Platelet Function, "Platelet"* (Ed. Michelson A.D.) de, Boston, Academic Press,. s. 681-700, 2002.
53. Okuda K., Kawase T., Momose M., Murata M., Saito Y., Suzuki H., Wolff L.F., Yoshie H., Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro, *J. Periodontol.*, 74(6), 849-857, 2003.
54. Parise L.V., Smyth S.S., Collier B.S., Platelet morphology, biochemistry and function, "Williams Hematology", (Ed. Beutler E., Collier B.S., Kipps T.J., Lichtman M.A., Seligsohn U.), 6 th Ed., New York, Mcgraw-Hill Publishing Company, s. 1357-1408, 2001.
55. Patton L.L., Ship J.A., Treatment of patients with bleeding disorders, *Dent. Clin. North Am.*, 38(3), 465-82, 1994.
56. Philipp C.S., Dilley A., Miller C.H., Evatt B., Baranwal A., Schwartz R., Bachmann G., Saidi P., Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia, *J. Thromb. Haemost.*, 1(3), 477-484, 2003.
57. Piot B., Sigaud-Fiks M., Huet P., Fressinaud E., Trossaert M., Mercier J., Management of dental extractions in patients with bleeding disorders, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 93(3),247-250, 2002.
58. Rakocz M., Lavie G., Martinowitz U., Glanzmann's thrombasthenia: the use of autologous fibrin glue in tooth extractions, *ASDC J. Dent. Child.*, 62(2), 129-131, 1995.
59. Ramasamy I., *Inherited Bleeding Disorders: Disorders Of Platelet Adhesion And Aggregation, Critical Rewiews In Oncology/Hematology*, 49, 1-35, 2004.

60. Rao K.A., Congenital disorders of platelet function: disorders of signal transduction and secretion, American journal of medical science, , 316(2), 69-76, 1998.
61. Rao K.A., Acquired Disorders of Platelet Function, „Platelet” (Ed. Michelson A.D.) de, Boston, Academic Press,. s. 701-726, 2002.
62. Redding W.S., Haveman C.W., Bleeding disorders. “Periodontal medicine” (Ed. Rose F.L., Mealey B.L., Genco R.J., Cohen W.D.), BC Decker Inc., Toronto, 227-242, 1999.
63. Reed G.L., Platelet Secretory Mechanism, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 30, 441-450, 2004.
64. Rendu F., Brohard-bohn B., The platelet release reaction: granules 2 constituents, secretion and functions, Platelets, 12, 261-273, 2001.
65. Ripamonti U., Petit J.C., Penfold G., Lemmer J., Periodontal manifestations of acute autoimmune thrombocytopenic purpura. A case report, J. Periodontol., 57(7), 429-432, 1986.
66. Sammartino G., Tia M., Marenzi G, di Lauro AE, D'Agostino E, Claudio PP. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars, J Oral Maxillofac Surg., 63(6), 766-770, 2005.
67. Scully C., Cawson A.R., Medical Problems in Medicine. 4 th Ed., Wright, Great Britain, 2004.
68. Scully C., Dios P.D., Giangrande P., Lee C., Oral care for people with hemophilia or hereditary bleeding tendency, http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Dental_Care/TOH-27_English_Oral_Care.pdf.(29/05/2006).
69. Seymour R.A., Heasman P.A., Macgregor I.D.M., Drugs, Disease and the Periodontium, Oxford University Press, New York, 1992.
70. Shapiro A.D., Platelet function disorders, Haemophilia, 6 Suppl 1, 120-127, 2000.

71. Shattil S.J., Abrams C.S., Bennett J.S., Acquired Qualitative Platelet disorders due to disease, drugs and foods,” , “Williams Hematology”, (Ed. Beutler E., Coller B.S., Kipps T.J., Lichtman M.A., Seligsohn U.), 6 th Ed., New York, Mcgraw-Hill Publishing Company, s. 1583-1602, 2001.
72. Simpson D.M., Ross R., The Neutrophilic Leukocyte in Wound Repair, *J. Clin. Invest.*, 51, 2009-2023, 1972.
73. Sindet-Pedersen S., Stenbjerg S., Ingerslev J., Karring T. Surgical treatment of severe periodontitis in a haemophilic patient with inhibitors to factor VIII. Report of a case, *J. Clin. Periodontol.*, 15(10), 636-638, 1988.
74. Sonbol H., Pelargidou M., Lucas V.S., Gelbier M.J., Mason C., Roberts G.J., Dental health indices and caries-related microflora in children with severe haemophilia, *Haemophilia*, 7(5), 468-474, 2001.
75. Songra A.K., Darbar U.R., Post-extraction bleeding--an aid to diagnosis? Case report, *Aust. Dent. J.*, 43(4), 242-243, 1998.
76. Sonis A.L., Musselman R.J., Oral bleeding in classic hemophilia, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 53(4), 363-6, 1982.
77. Soylu A.R., Ozcebe O., Haznedaroglu I., Kadayifci A., Buyukasik Y., Akcan Y., Seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus antibodies in Turkish patients with hereditary coagulation factor deficiencies, *Vox. Sang.*, 73(1), 54, 1997.
78. Stubbs M., Lloyd J., A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, haemophilia A and haemophilia B, *Aust. Dent. J.* 46(1), 37-40, 2001.
79. Toogeh G., Sharifian R., Lak M., Safaee R., Artoni A., Peyvandi F., Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann Thrombasthenia in Iran, *Am. J. Hematol.*, 77(2), 198-199, 2004.

80. Trasi S.A., Pathare A.V., Shetty S.D., Ghosh K., Salvi V., Mohanty D., The Spectrum of Bleeding Disorders in Women with Menorrhagia: a report from Western India, *Ann. Hematol.*, 84, 339-342, 2005.
81. Tunalı B., *Periodontoloji' de ve oral implantoloji' de klinik indeksler*, İstanbul, nobel tıp kitabevleri, 2001.
82. van Venrooy J.R., Proffit W.R., Orthodontic care for medically compromised patients: possibilities and limitations, *J. Am. Dent. Assoc.*, 111(2), 262-266, 1985.
83. Vire D.E., Barrett K.C., Endodontic Rx for the von Willebrand patient, *J. Endod.*, 8(11), 514-516, 1982.
84. White SC, Pharoah MJ. Periodontal disease, "Oral Radiology Principles and Interpretation"(White SC, Pharoah MJ.)' da, 4 th Ed., Mosby Inc, St Louis, 290-302, 2000.
85. White SC, Pharoah MJ. Systemic disease manifested in the jaws, "Oral Radiology Principles and Interpretation"(White SC, Pharoah MJ.)' da, 4 th Ed., Mosby Inc, St Louis, 472-492, 2000.
86. WHO Oral Health Surveys,
<http://www.whocollab.od.mah.se/expl/orhcpitn97.html> (26.05.2006)
87. WHO Oral Health Surveys,
<http://www.whocollab.od.mah.se/expl/orhdmft.html> (26.05.2006)
88. Wilde J.T., Cook R.J., von Willebrand disease and its management in oral and maxillofacial surgery, *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 36(2), 112-118, 1998.
89. Wray D., Dagg J.H., *Diseases of the Blood and Blood-forming Organs*, "Oral Manifestation of Systemic Disease" (Ed. Jones J.H., Mason D.K.)' de, WB Saunders Company, London, s. 262-296, 1980.
90. Yeaman M.R., Bayer A.S., *Antimicrobial Host Defense*, "Platelet" (Ed. Michelson A.D.) de, Boston, Academic Press,. s. 469-490, 2002.

91. Zakrzewska J., Gingival bleeding as a manifestation of von Willebrand's disease. A review of the literature and management, *Br. Dent. J.*, 155(5), 157-160, 1983.
92. Zanon E., Martinelli F., Bacci C., Zerbinati P., Girolami A., Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case-control study with good results, *Haemophilia*, 6(5), 533-536, 2000.
93. Ziv O., Ragni M.V., Bleeding manifestations in males with von Willebrand disease, *Haemophilia*, 10(2), 162-168, 2004.