



**Çocukluk Çağının Sık Rastlanan  
Hemoglobinopatilerinde Dental Yaklaşım**  
Dental Management of Frequent Childhood  
Hemoglobinopathies

İffet Yazıcıoğlu

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı. Adana, Turkey

**ÖZET**

Hemoglobinopatiler; hemoglobin molekülündeki globin zincirlerinden birinin yapısında anormalliğe yol açan bir genetik bozukluklardır; dünyada en sık görülen genetik hastalıkları oluşturmaları dolayısıyla çocukluk çağı kronik hastalıkları arasında önemli bir yer alırlar. Anormal hemoglobinlerin birçoğu zararsız olmasına rağmen bir kısmında O<sub>2</sub> dengesizlikleri mevcuttur. Bu dengesizlikler hastanın ağız ve diş sağlığını da olumsuz yönde etkileyebilmekte veya ağız diş sağlığındaki bozukluklar var olan genetik bozukluğun belirtilerini arttırabilmektedir. Diş Hekimleri gerekli bilgi birikimine sahip olduklarında Tıp Doktorlarının da yönlendirmesiyle hastalara uygun tedavileri güvenle uygulayabilir ve hastaların rahatsızlıklarını giderebilirler.

**Anahtar kelimeler:** Anemiler, çocuk, diş hekimliği.

**ABSTRACT**

Hemoglobinopathies; genetic disorders caused by the abnormality of hemoglobin molecules' globin chains; are important in the context of childhood chronic disease due to their potential of being the most frequent genetic diseases. Abnormal hemoglobin is in general harmless however in some situations oxygen instability can occur. Those instabilities can affect dental health negatively or dental health can stimulate the symptoms of the genetic disease. With the consultation of Medical doctor Dentist with adequate knowledge would apply dental treatment safely and eliminate the inconvenience of children.

**Key words:** Anemias, children, dentistry.



## Giriş

Hemoglobinopatiler hemoglobin üretim bozukluğu olarak bilinirler. Talasemi ve orak hücreli anemilerin neden olduğu ailesel bozukluklar hemoglobin üretim ve yapısını etkileyen otozomal çekinik bozukluklardır. Bu hastalıklar dünyada en çok görülen genetik hastalıkları oluştururlar<sup>1,2</sup>. Yeni doğan normalde fetal hemoglobinle (HbF) dünyaya gelir. Bebeklik döneminde fetal hemoglobinin yerini yetişkin hemoglobini (HbA) alır. Yetişkinlerde bir miktarda HbA2 bulunur. Bu hemoglobin tipleri peptid zincirlerindeki diziliş farklılıkları ile birbirlerinden ayrılırlar. DNA mutasyonları sonucunda her aminoasit zincirinin kendine özgü bir aminoasit dizisi oluşur. Hemoglobin üzerindeki niteliksel bozukluklar 'hemoglobin varyantlarının' oluşmasına neden olur. Globinlerin üretimindeki niceliksel bozukluklar ise talasemilerin oluşmasına neden olur<sup>2</sup>. Anormal hemoglobinlerin birçoğu zararsız olmasına rağmen bir kısmında O<sub>2</sub> dengesizlikleri mevcuttur.

Orak hücreli anemide ve talasemide olduğu gibi bazı anormal hemoglobin türleri anemiye neden olur<sup>3</sup>. Anemi hemoglobin seviyesinin yaş ve cinsiyet normallerinin altında olmasıdır. Ergenliğe kadar 11,0g/dl, yetişkin kadınlarda 11,5g/dl ve erkeklerde 13,5g/dl 'nin altında hemoglobin seviyeleri anemi olarak adlandırılır. Aneminin etkisi kanın daha az oksijen taşımasıdır. Anemi çok sık görülür ama kendi başına bir hastalık olmaktan çok bir hastalığın belirtisidir<sup>2</sup>. Kronik talasemi için hayat boyu transfüzyon ve demir şelasyonu (çelasyon, kısıkaçlama) orak hücreli anemide transfüzyon ve hidroksiüre (lösemi tedavisinde kullanılan bir ilaç) hastalığın etkilerini belirgin bir şekilde iyileştirir, ancak tedavinin neden olduğu yan etkiler doku yıkımına neden olabilir. Allojenik kök hücre transplantasyonu bu hastalar için tek tedavidir ve hastalık ilerlemeden, tedaviyle ilgili komplikasyonlar görülmeden erken yaşlarda yapılmalıdır<sup>1</sup>.

Hemoglobinopatiler genellikle beyaz ırka mensup olmayan insanlarda görülür. Orak hücre bozuklukları genellikle Afrika kökenli Karayiplilerde, Akdenizlilerde, orta doğulularda, Hintlilerde, Bangladeşlilerde ve Pakistanlılarda gözlenir. Talasemiler ve glikoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliği ise genellikle Akdenizlilerde, Vietnamlılarda, Kamboçyalılarda, Lahoslularda ve Çinlilerde gözlenir<sup>3</sup>. Dünya sağlık örgütünün (WHO) belirlediğine göre Türkiye'de anemili ve anemi taşıyıcısı hasta yoğunluğu bazı bölgelerde %34, 5 oranına kadar çıkmaktadır<sup>4</sup>. Dental tedavi için medikal hikâyenin detaylı bir şekilde gözden geçirilmesi ve hastanın hematoloğuna konsulte edilmesi gerekmektedir. Dalak problemleri nedeniyle

proflaktik antibiyotik kullanılması ve damar yolu açılması düşünülmelidir. Dental hastalıklardan korunmak ilk hedeftir. Bu yüzden hastanın ve ilgilenenlerin eğitimi yakın takipte erken dönemlerde yapılmalıdır<sup>1</sup>.

Diş hekimlerinin diş tedavi sırasında karşılaşılabilecekleri zorlukların farkında olması tedavinin sorunsuz bir şekilde sürdürülmesinde ve tamamlanmasında önemli bir etkidir. Hastaların diş hekimi koltuğunda güvenli bir tedavi görebilmeleri için diş hekimlerinin karşılaşılabilecekleri zorlukları bilmeleri gerekmektedir. Bu makalenin amacı diş hekimlerinin anemili hastalar ile çalışırken gerekli donanıma sahip olmaları ve bunun yanı sıra tıp hekimlerinin anemili hastaların ağız sağlığı ile ilgili problemlerini göz ardı etmemeleridir.

## Anemiler

Aerobik metabolizmaların dokuları için gerekli oksijen olgun eritrositlerin (kırmızı kan hücrelerinin) kan dolaşımındaki varlığı ile karşılanır. Kırmızı kan hücresi eşsiz yapısı sayesinde kolaylıkla fark edilir. Çekirdeği yoktur ve ömrü 100 ile 120 gün arasındadır. Dinlenme durumunda içbükey bir disk şeklindedir, 8µm çapında, 2µm kalınlığında ve 90fL hacminindedir. Bu şekil fonksiyonu için mükemmeldir ve mikrovasküler sistemde rahatlıkla hareket etmesini sağlar<sup>5</sup>. Şekil ve fonksiyondaki aykırılıklar anemilerin ortaya çıkmasına neden olur.

### Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemi otozomal çekinik geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hemoglobin zincirindeki tek bir aminoasidin yer değiştirmesi sonucunda meydana gelir<sup>6,7</sup>. Hemoglobinin β zincirindeki valin ile glutamik asit 2. kromozomdaki bir kusur yüzünden yer değiştirir. Bu durum hasarlı eritrositlerin oluşmasına yol açar<sup>1</sup>. Anormal β zincirleri nedeniyle oluşan bu hemoglobine, hemoglobin S adı verilir. HbS düşük yoğunluk oksijenle karşılaştığı zaman, alyuvarlar içinde uzun kristaller halinde çöker. Bu kristaller hücreyi uzatarak normal hemoglobinin içbükey disk görüntüsü yerine orak şeklini almasına neden olur. Hemoglobin çöküntüleri aynı zamanda hücre zarının da zedeler, bu yüzden hücreler son derece kırılabilir olurlar. Bu durum ciddi anemiye neden olur ve hastaların krize girmeleri ile sonuçlanır<sup>8,9</sup>. Krizlerin özellikle iltihap sırasında meydana gelmesinin nedeni ise eritrosit yüzeyindeki integrinlerin TNF ve diğer iltihap sonrası sitokinlerin etkisiyle daha yüksek düzeylerde vasküler endotelial adezyon moleküllerine yapışmasıdır. Bu yapışma ile damarlı dokulardaki mikro dolaşım tıkanır<sup>3</sup>. Asidoz, hipoksi, hipotermi, hipotansiyon, stres, hipovolemi, dehidratasyon ateş ve iltihap gibi birçok

etken orak hücre krizine neden olabilir<sup>10</sup>. Bireyin hasta olabilmesi için homozigot (HbSS) olması gerekmektedir<sup>3</sup>. Eğer kromozom çiftinden sadece bir tanesi etkilenmiş (HbSA) ise hasta taşıyıcıdır. Afrika, Afrika-Karayip, güneybatı Asya ve Akdeniz halkları %40 oranlarına kadar taşıyıcılık gösterebilir<sup>1</sup>. Doğu Afrika'da orak hücre hastası oranı %2'dir<sup>2</sup>. Orak hücreli anemi yaygın olarak malarya hastalığı olan bölgelerde görülmektedir ve taşıyıcılar malarya hastalığında daha az etkilenmektedirler<sup>11</sup>.

Hastalık görülen çocuklarda ilk şikâyet başka bir hastalıkla ilişkilendirilemeyen kemik ve eklem ağrılarıdır. Bu ağrılı dönemler sıklaştığında hastalar ağrı kesicilere bağımlı hale gelirler. Organ hasarı erken çocukluk döneminde başlar. Dalak fonksiyonlarının kaybı ile hayatın ilk 10 yılında dalak infarktı meydana gelir. Bir diğer hedef yapı ise böbrek medullasıdır. Böbrek medullasının toplama özelliği kaybolur ve hasta idrarında kan hücreleri gözlenen dönemler yaşayabilir. Orak hücreli anemi hastaları santral sinir sistemi pıhtısı nedeniyle veya sepsis (kana bakteri veya toksin karışması) nedeniyle ölüm riski altındadırlar. Dalak bulaşı ve tekrarlanan kemik iliği yangısı nedeniyle streptokokus pnömoni, hemofilus ve salmonella bulaşı yatkırdılar. Klinikte karşılaşılan klasik belirtiler damar içi oraklaşma, küçük damarların kapanması ve doku infarktı sonucu tekrarlayan ağrılı krizlerdir. Kemik iliği, böbrek, dalak, akciğer ve beyin infarktı riski altındaki organlardır. Küçük çocuklarda kemik iliği nekrozuna bağlı olarak ellerde ve ayaklarda daktilitis gelişebilir. Büyük çocuklar eklem ve kemik ağrılarından ve dalak infarktına bağlı olarak gelişen karın ağrılardan şikâyetçilerdir. Dalak fonksiyonlarının yitimi sonucunda çocuklarda pnomokokal sepsis ile ölüm riski gözlenir. Akciğer, kalp ve beyin gibi hayati organların hasar görme riski çocuk büyüdükçe artar. Tedavi görmeyen hastalarda damarsal daralma nedeniyle kalp krizi veya majör kardiyopulmoner hasar meydana gelebilir. Tedavi görmeyen hastalarda kalp krizi riski her yıl %10 artar. Bu durum transfüzyon tedavisi sayesinde %1 değerinin altına çekilebilir. 2 ile 16 yaşları arasında homozigot orak hücreli hastaların 6 ayda bir transkraniyal doppler ile takip edilmesi gerekmektedir<sup>5</sup>. Hastalığın tanısında kullanılan testler sırasıyla; tam kan, çevresel yayma, orak hücre çözümlülük testi, HPLC ve izoelektrik odaklama testleridir<sup>12</sup>. Türkiye'de tanı sırasında kullanılan testler ise; anne karnında prenatal tanı, asit alkali ortamda Hb elektroforezi, HPLC ve PCR olarak sıralanabilir<sup>13</sup>.

Orak hücreli anemide en sık rastlanan belirti orak hücre krizidir. Kriz sırasında yapılacak ilk müdahale analjezi uygulanmasıdır çünkü hastalar muhtemelen ağrı çekerler. Şiddetli ağrı için morfin deri altı enjeksiyonla veya damar içi olarak verilir. Sıvı replasman tedavisi uygulanır.

Hasta oksijenlendirilir. 38' üzerinde ateşi olan hastalara cefatoxamin (50 mg/kg tds) veya ceftriaxon (50mg/kg od) başlanır. Hemogloblin seviyesi 6g/dl'nin altına düşmüş hastalarda kan transfüzyonu gerekmektedir<sup>12</sup>.

## Talasemi

Talasemiler otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bozukluklardır. Alfa veya beta globin zincirlerinden birinin düşük oranda sentezlenmesi sonucunda hemogloblin A sentezinde azalma meydana gelir<sup>2</sup>. Talasemiler hasarlı globin zincirinin adına ve hastalığın klinikteki şiddetine bağlı olarak farklı isimlerle adlandırılırlar. Akdeniz bölgesinde yaygın olan beta talasemilerde beta globin zincirinde hasarlanma gözlenir, alfa talasemilerde ise alfa zinciri hasarlanmıştır. Talasemi majör sürekli transfüzyon gerektiren, yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan şiddetli talasemidir. Talasemi intermedia ise talaseminin daha az şiddetli olan bir türüdür<sup>14,16</sup>. Alfa talasemi ve hemogloblin E hastalığı güneydoğu Asya nüfus yaygındır.

Hemogloblin molekülünün proteini olan globin iki  $\alpha$  ve iki de alfa olmayan zincirden oluşur. Alfa globin zincirleri 16. kromozomun üzerinde bulunan iki yakın genden ( $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$ ) oluşur. Alfa olmayan globin zincirleri  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  11. kromozom üzerindeki bir grup gen tarafından kodlanır. Bu globin zincirlerinin birleşmesi sonucu 3 tip hemogloblin oluşur: hemogloblin F ( $\alpha_2\gamma_2$ ), hemogloblinA ( $\alpha_2\beta_2$ ) ve hemogloblinA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ). Alfa- globin zincirinde bir hata 4 beta globin zinciri oluşması sonucu hemogloblin H oluşmasıyla sonuçlanır<sup>5</sup>. Bu anemi türü elektroforez sırasında hızla göç eden hemogloblinlerle karakterizedir, beta-4 alt grup varlığı oksijen taşıyıcılığı açısından işlev görmeyen ve eritrosit çökmesi ve kan yıkımının hızlanmasına neden olan istikrarsız bir duruma yol açar. Erken dönemde bu tarz istikrarsızlık belirtileri ve çökme gözlenmez, daha geç dönemde etkin olmayan eritropoez ve klinik belirtiler ortaya çıkar. Genellikle sessiz talasemi taşıyıcıları hastaların ebeveynleridir. Bu durumdaki hastalarda klinik belirti göstermeyecek kadar belirsiz hemogloblin bozukları mevcuttur. Popülasyonda en çok karşılaşılan hastalar  $\beta$  talasemi taşıyıcılığıdır. Taşıyıcılarda belirgin olmayan veya hafif anemi gözlenir. Şiddetli anemi gösteren hastalarda  $\beta$  zincirinin üretiminde ciddi problemler vardır<sup>17</sup>.

Talaseminin şiddetine göre klinik belirtilerin ciddiyeti ve ağırlığı değişkenlik gösterir. Talasemi tedavilerine yönelik farklı tedavi seçeneklerinin olması hangi tür tedaviye hangi yanıtın alınacağı ve tedaviyle savaşırken kolateral etkilerin görünmesi ile ilgilidir. Sürekli kan

transfüzyonu ile ilişkili demir yüklenmesi sonucu hastalarda bu elementin organlarda birikmesi sonucu çoklu organ hasarları gözlenebilir. Bu hastaların organ hasarlarının önlenmesi için hastalara tedavi uygulanması gerekir. Şiddetli beta talasemi hastaları diş tedavilerde ayrıca önem verilmesi gereken hasta grubudur çünkü bu hastaların kardiyak problemleri vardır. Perikarditis, konjestif kalp yetmezliği ve aritmileri bulunabilir. Tekrarlanan transfüzyona bağlı gelişen demir depolanması hastaların tükürük bezlerinde ağırlı iltihaba ve buna bağlı olarak normal veya azalmış tükürük akışına neden olurlar<sup>17</sup>. Demirin fazla depolanması mortalite ve morbiditenin temel nedenidir. Demir döngüsüne neden olan desferrioksamin adlı ilaçla tedavi edilir. Tedavi ile ilgili şüphe yaratan konu transfüzyonun neden olduğu viral bulaşma ve çoklu endokrin bozukluğudur. Ayrıca demir depolanmasına bağlı olarak da ilerleyici karaciğer fibrozu ve kardiyak hastalıklar görülebilir<sup>1</sup>.

Talasemi intermedia hastaları bacak ülserleri, pulmoner arteriyel hipertansiyon, ekstramedullar hematopoezis ve trombotik rahatsızlıklarla karşı karşıyadırlar<sup>14</sup>. Beta talasemi majör artan eritrosit üretimi sonucunda kemiklerdeki ilik hacminin artmasına neden olur. Bu da hastalarda özellikle dalak ve karaciğerde ekstramedullar hematopoezis görülmesine neden olur<sup>1</sup>.

Talaseminin orafasial etkileri çeşitli ve ciddidir. Etkili olmayan eritropoez sonucunda artan eritrosit kuvvet kemiği genişletir. Önemli malokluzyonlar şiddetli üst çenede ilerlemenin sonucu olarak gözlenir ve örtülü kapanış ve ön bölgede açık kapanışa neden olur. Bu hastalarda genellikle alt çene olması gerektiğinden daha geridedir. Bunun nedeni alt çenenin yoğun yapısının genişlemeye izin vermemesidir. Bu malokluzyon maksillar osteotomi ve diş çekimi gibi cerrahi yöntemlerle düzeltilebilir. Orbital hipertelorizm de bir başka bulgudur. Bu durum "cooly yüz" ve "fare yüzü" (chipmunk face) olarak tanımlanır. Eğer kan transfüzyonu doğumdan itibaren yapılırsa, hasta bu belirtileri hiç göstermez veya çok az gösterir.

Radyolojide, yapılan transfüzyonun zamanlamasına ve etkinliğine bağlı olarak kraniyal kubbeye fırça benzeri bir görünüm mevcuttur. Alveolar kemikte kortikal kısmın incelenmesi sonucunda rarefaksiyon alanları mevcuttur. Oblitere olmuş paranasal sinüsler klasik X ışını bulgularıdır. Maksiler sinüsün çift taraflı hipoplazisi hastaların %10'unu etkiler. Daha az sıklıkla da olsa sfenoidal ve frontal sinüslerde de hipoplazi meydana gelebilir. Mukoza renginin solukluğu aneminin şiddeti ile ilişkilidir. Eğer hasta splenektomi geçirdi ise diş eti

hastalıklarına ve çürüğe daha yatkındır<sup>17</sup>. Talasemi hastalarının tedavileri yapılan sınıflandırmaya göre yönlendirilir;

### **Talasemi minör**

Talasemi hastalarının çoğu alfa veya beta gen mutasyonu sonucunda taşıyıcı olan minör talasemi hastalarıdır. İki genin mutasyona uğradığı alfa talasemili hastalarda, heterozigot beta talasemili hastalarda,  $\delta$  ve  $\beta$  genlerinde bölgesel delesyonu olan hastalarda ve yüksek miktarda fetal hemoglobin taşıyan hastalarda mikrositozis ve hipokromi gözlenir. Genellikle bu hastalarda çok az veya hiçbir hematolojik rahatsızlık görülmez. Bu duruma 'sessiz taşıyıcı' durumu denir<sup>5</sup>.

### **Talasemi intermedia**

Bu hastalarda daha şiddetli anemi ve belirgin mikrositozis ve hipokromi bulunur. Sadece anemiye ikincil olarak gelişen semptomlardan yakınmazlar aynı zamanda hepatosplenomegaliye bağlı rahatsızlıklardan ve kemik iliğine ikincil olarak gelişen iskeletsel rahatsızlıklardan da yakınır. Hastalarda hafif homozigot  $\beta$  talasemi  $\alpha$  ve  $\beta$  talaseminin birlikte olan formları, yüksek miktarda hemoglobin F içeren talasemilerden biri mevcuttur<sup>5</sup>.

### **Talasemi majör**

Talasemi majör diğer adıyla Cooley's Talasemi hastalarında şiddetli talasemi mevcuttur. Yaşamın ilk iki yılında hayatı tehdit edebilir. Hastaların yaşayabilmeleri için anemileri ve eritropoiesisin kontrol altında tutulabilmesi için sürekli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Aksi takdirde ya çocukluk çağında ölümler veyahut bu çocuklarda önemli iskeletsel değişiklikler, büyüme geriliği ve seksüel gelişim bozukluğuna yol açacak rahatsızlıklar gelişir. B talasemi majör anemisinde serumda yüksek oranda demir (SI) bulunur, total demir yapışma kapasitesi satürasyonu (TIBC) ve dokularda demir birikimine yatkınlık gözlenir. Hastaların çoğu beta globin gen mutasyonu açısından homozigottur, bazıları beta talasemi minör için çift heterozigottur. Bazı hastalarda ise hemoglobin E gibi anormal hemoglobin mevcuttur<sup>5</sup>.

Rutin tam kan sayımı (CBC) ve periferik kan yayması talaseminin varlığına dair ilk ipuçlarını verirler. Talasemi minör hastalarında mikrositoz gözlenir ve az veya hiç anemi olmaksızın hipokromi gözlenir. Mikrositoz düzenli olduğu için kırmızı kan hücresi dağılım derinliği (RDW) artmaz. Periferik kan yayması mikrositik ve hipokromiktir ancak az bir miktar anisositosis, poikilositosis veya polikromasi gösterir. Birçok kırmızı hücre hedef tahtası şeklindedir. Bu

durum intraselüler hemoglobinin azalması durumunda hücre zarının da aynı oranda azalmadığını fazla hücre zarının hücre merkezinde birikerek hedef tahtası görüntüsünün yarattığını gösterir. Talasemi intermedia ve talasemi majör hastalarında daha dramatik bir tablo mevcuttur. Anemileri daha şiddetli ve mikrositoz ve hipokromi daha belirgindir. Anisositosis ve poikilositosis daha fazladır. Periferal filmde ve beraberinde RDW artmıştır. Polikromasi ve hedef tahtası görünümü daha belirgindir<sup>5</sup>.

Talasemi varlığı laboratuvar testleri ile kanıtlandıktan sonra hastaya tedavi başlanır. Beta talasemi için ana tedavi kan transfüzyonu, folik asit ve demir döngüsü ajanları (desferrioksamine veya deferiprone) ve askorbik asittir. Hidrokarbamin kullanılmaktadır ancak yan etkileri belirgin bir şekilde rahatsızlık yaratır. Kan yıkımına neden olacak hipersplenizm söz konusuysa splenektomi düşünülebilir<sup>2</sup>.

### **Demir Eksikliği Anemisi**

Demir hemoglobin, respiratuar sitokromlar ve myeloperoksidaz sentezi açısından gereklidir. Birçok metabolik reaksiyonda hayati roller üstlenir. Eksikliğinde egzersiz kapasitesinde azalma görülür. Çocukluk çağında ise gelişimsel ve davranışsal bozukluklar görülür. Diyet olarak alınan hemoglobin sentezine giren demir sadece hayvansal dokularda bulunur. Diyet yoluyla aldığımız hemoglobin sentezinde rol oynayan bu demire 'hem demir' denir. Bitkisel gıdalardaki demir hem olmayan demirdir ve az miktarda emilir edilir. Vitamin C içeren gıdalar hem olmayan demirin emilimini arttırır. Sitrik asit, şeker, aminoasitler, demir, siyah et kadar beyaz et, balıketi ve portakal suyu demirin sindirim mukozasından emilimini arttır. Vejetaryenler için lifli gıdalar, tahıllar, mercimek, fasulye ve bazı kuru meyveler çok iyi demir kaynaklarıdır. Demir eksikliği mikrositik aneminin en temel nedenidir. Erken dönemlerde demir kemik iliğinde bulunmaz ve bütün depolar tükenene kadar demir eksikliği gözlenmez. Demir eksikliğin en bilinen göstergesi serum ferritin seviyelerinin düşmesidir ancak bu testler her zaman ulaşılabilir değillerdir. Ayrıca serum ferritin seviyeleri iltihabi reaksiyon sırasında akut faz proteinleri gibi yükselir. Demir eksikliğin en iyi tedavisi ferroz sülfat gibi bir demir tuzunun günde 3 kere 200mg olmak üzere oral kullanılmasıdır. Eğer ferroz sülfat tolere edilemezse ferroz glukonat günlük 250 mg dozunda verilebilir.



### **Vitamin B12 (kobalamin) Eksikliği**

Aminoasit sentez ve yıkımında ve DNA/RNA sentezinde vücut vitamin B12'ye ihtiyaç duyar. Vitamin B 12 diyetten en çok et ve ciğerde bulunur. Vitamin B12 karaciğerde depolanır. Eksikliği genellikle bir intirinsik faktörün eksikliğine bağlı olarak veyahut bağırsak hastalığı veya rezeksiyonuna bağlı olarak gelişebilir. Nadir olarak vejetaryen diyet veya ilaçlar sebebiyle de vitamin B12 eksikliği gözlenebilir. Vitamin B12'nin emilmemesi pernisiyoz anemiye neden olur. Kan hücrelerinin baskılanması nedeniyle makrositik anemi gelişir. Vitamin B12 eksikliği çok yavaş gelişir, karaciğerdeki depoların tükenmesi 3 yılı bulur. Erken dönemde pozisyonel duyu yok olur. Bu erken semptomlar tedavi ile birlikte kaybolur<sup>2</sup>. Tedavi edilmezse nörolojik bozukluklar ilerler ve spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu ve hatta parapleji ortaya çıkabilir.

B12 eksikliğin tanısı gastrik paretal hücrelere ve/veya karşı otoantikör gelişimiyle birlikte serumda düşük B12 ile koyulur. Pernisiyoz anemi tedavisi 3 günlük aralıklarla 5 kere 1mg'lık hidroskobalaminidir. Böylece ciğer depoları dolar ve sonrasında 3 aylık aralıklarla tedavi devam eder.

### **Folat (Folik asit) eksikliği**

Folik asit vücutta aminoasit sentezinde ve yıkılmasında ve DNA/RNA sentezinde gereklidir. Yeni hücrelerin yapılmasında özellikle kan, deri ve mukozal hücrelerin sentezlenmesinde folik asit önemli rol oynar. Folik asit taze lifli bitkilerde ve özellikle ıspanak, kıvrık lahana, bürüksel lahanası ve kuşkonmaz olmak üzere diğer sebzelerde bulunur. Folik asit ince bağırsaktan emilir. Vücutta depolanmaz. Folat eksikliği yetişkinlerde anemiye neden olur, hamilelikte gelişir ise nöral tüp defektlerine veya fetüste dudak damak yarıklarının nedeni olabilir. Tanısı konulduğu takdirde tedavisi günlük 5mg dozunda folik asittir. Tedavi genellikle 4 ay kadar sürer.

### **Aplastik Anemi**

Aplastik anemi fonksiyonunu yitirmiş kemik iliğiyle birlikte pansitopeni ile karakterizedir. Lökopeni, trombositopeni ve inatçı anemiye neden olan nadir bir hastalıktır. Benzen gibi kimyasallar, bazı ilaçlar, radyasyon, hepatit virüsü ve graft versus host hastalığı önemli nedenleri arasında yer alır ancak hastalık genellikle idiyopatiktir<sup>2</sup>.

Klinik belirtileri genellikle anemi de olduğu gibidir (normokromatik, normositik ve makrositik). Hastaların kanama ve enfeksiyonlara anormal bir yatkınlıkları vardır.

Tedavide öncelikle etken ortadan kaldırılmalıdır. Ancak bazen etken ortadan kaldırılrsa da kemik iliğine gelen hasar dönüşümsüz olabilir. Enfeksiyonları kontrol altına alabilmek için yalıtım ve antibiyotik kullanımı gereklidir. Kemik iliği organ aktarımı ve androjenik steroid kullanımı tedaviler arasında yer alır. Kan transfüzyonu uygulanabilir ancak demir birikimi veya iltihap riski vardır. Prognozu kötüdür ve hastaların %50 si 6 ay için enfeksiyon veya hemoraji yüzünden kaybedilir.

### **Fankoni Anemisi**

Fankoni anemisi otozomal çekinik bir sendromdur<sup>2</sup>. Çok nadir olarak X geçişli resesif özellik gösterir. Hematolojik bozukluğun gözleendiği ortalama yaş 7'dir. Kemik iliği yıkımı %90 oranında 40 yaşlarında gözlenir. Hematolojik bozukluk genellikle makrositozdur ve bunu trombositopeni takip eder. Progresif pansitopeni gözlenir ve şiddetli aplastik anemi söz konusudur. Fankoni anemili hastalarda myelodisplastik sendrom veya akut lenfoblastik lösemi gelişme riski vardır. Hastalarda artmış pigmentasyon ve hipopigmente bölgeler mevcuttur. Kısa boy, başparmak, radius ve uzun kemikleri tutan iskeletsel anomaliler, mikrosefali, gözlerde anomaliler, sağırılık, hiperrefleks, gelişimsel gerilik, renal ve kardiyak anomaliler gözlenebilir. Hastaların hematolojik ve hematolojik olmayan malignensilere yatkınlıkları söz konusudur<sup>21</sup>.

### **Ağız ve Diş Sağlığı**

Orak Hücreli Anemi hastalarının en çok dikkat edilmesi gereken konu dental tedavi korkusuyla hastanın kriz geçirmesidir. Bu nedenle hastanın randevularının kısa olması hastanın üzerindeki potansiyel stresi azaltmak açısından önemlidir<sup>10</sup>. Orak hücre krizleri sırasında çenedeki ağrı, diş ağrısı veya osteomyelit olarak algılanabilir. Pulpa dokusu orak hücreli krizlerden etkilenir<sup>14</sup>. Travma veya çürük hikâyesi olmayan orak hücreli hastalarda pulpa nekrozu görülebileceği saptanmıştır<sup>15</sup>. Orak hücreli anemi hastasında sıkı bir koruyucu program uygulanır ve böyle bir program sayesinde hastanın oral iltihap geliştirme riski en aza indirilir. Eğer kriz durumunda bir tedavi yapılması gerekiyorsa sadece hastayı rahatlatacak bir tedavi uygulanır. Orak hücreli hastalarda ortodontik tedavi gerektirebilecek birçok iskeletsel değişiklik söz konusudur. Yumuşak doku irritasyonunu önlemek için özel ilgi gerekmektedir,

doku irritasyonu bu hastalarda bakteriyemiye neden olabilmektedir. Orak hücreli anemi hastalarında ortodontik tedavi sırasında dikkatli izleme gereklidir. Orak hücreli anemi hastalarının birçoğunda dalak rahatsızlıkları vardır ve splenektomi söz konusudur. Bu durum immunoglobulin üretiminin azalmasına ve yabancı antijenlerin fagositozunun zayıflamasına neden olur. Hastalar iltihaba daha yatkındırlar ve genellikle antibiyotik kullanırlar. Dental tedavi sırasında bu hastaların antibiyotik profilaksisi alıp almaması tartışma konusudur. Antibiyotik profilaksisinde kullanılan antibiyotik rejimi enfektif endokardit profilaksisi ile aynıdır<sup>10</sup>.

Hastaların ilk dişlerinin sürmesinden itibaren diş hekimi kontrolü altında olması gerekmektedir. Hastalar yılda iki kere herhangi bir şikâyetleri olmaksızın diş hekimlerini ziyaret etmelidirler. Hastalara diş sağlığı ile ilişkili koruyucu tavsiyeler verilir, bölgesel flor uygulanır ve gerekli dental tedavileri yapılır<sup>12</sup>.

Hastaların tedavisinde lokal anestezi kullanılır. Nitroz oksit kullanımı kontraendike değildir ancak hipoksiyi önlemek amacıyla gerekli özen gösterilmelidir. Genel anestezi gerektiğinde hasta anestezi ve hematoloji bölümlerine danışılmalıdır. Hastaya anestezi öncesinde direk transfüzyon (tam kan veya kan komponentlerinin hastaya verilmesi) veya Exchange transfüzyon (küçük miktarda kanın donör kanı ile yeterli miktarda kan miktarı sağlanana kadar değiştirilmesi) uygulanmalıdır. Transfüzyonun amacı hastanın hemoglobin seviyesini 10g/dl çıkarmak ve hemoglobin S seviyesini %40'ın altına çekmektir. Transfüzyon venöz komplikasyonlardan korumayı tamamen sağlamamaktadır ancak cerrahi öncesi geçici olarak hastanın sistemik durumunu düzeltmektedir. Genel anestezi öncesi koruyucu transfüzyon önerilir. 7g/dl'nin altında hemoglobin değerleri ve %20 'nin altında hemotokrit değerleri olan hastalarda transfüzyon gereklidir. Çocuk hastalarda transfüzyon sonrası komplikasyon oluşma olasılığı daha azdır. Minör cerrahi işlemler transfüzyon gerektirmez<sup>10</sup>.

Sürekli kan transfüzyonu yapılan Talasemi hastalarında hepatit B veya C veya HIV taşıyıcılığından şüphelenilmelidir. Splenektomi yapılmış hastalarda cerrahi girişimler öncesinde profilaksi yapılması gerekir. Lokal anestezi güvenle uygulanır. Talasemi hastalarında ve diğer anemilerde bilinçli sedasyon sırasında oksijen seviyeleri %30'un altına düşürülmemelidir. Talasemi hastalarında genel anestezi uygulanması sırasında maksillanın genişliği yüzünden entübasyon sorun olabilir ancak kronik şiddetli anemi, kardiyomiyopati durumunda genel anestezi kontraendikedir<sup>2</sup>. Eritropoez düzgün olmadığı için kemik iliği

reaktiftir. Bu durum kemiğin normalden fazla büyümesine maksillanın ve kafatası diplosunun genişlemesine neden olur. Kafatasının diplosunun genişlemesi saçlı bitim gibi görüntü yaratır ve lateral kafa grafilinde gözlemlenebilir. Major talasemi hastalarında maksillanın genişlemesi kemik iliği genişlemesi sonucunda oluşur (chipmunk- yüz). Dişlerin aralanması ve maksillar insizörlerin ileri doğru kayması söz konusudur<sup>18,19</sup>. Ortodontik tedavi gerekli olabilir<sup>2</sup>. Ortodontik tedavi sırasında dişler çabuk hareket eder ancak hareketin sağlanmasındaki kolaylık dişin eski ykonumuna dönmesine de neden olabilir. Dişlerin yeni durumlarında kalmalarını sağlamak zordur<sup>19</sup>. Alveolar kemikteki rarefaksiyon alanları radyografide bal peteği görüntüsü yaratır. Çok fazla görünme de demir birikimi sonucunda parotidlerden ve xerostomiden kaynaklanan ağrılı şişlikler gözlenebilir. Ayrıca folat eksikliğinde dilde yanma oluşabilir<sup>2</sup>. Talasemili çocukların tükürüklerindeki düşük IgA seviyeleri bu çocuklarda gelişen yüksek miktarda çürüğün hazırlayıcı sebebi olabilir. Son dönemlerde yapılan bir başka çalışma ise endokrin fonksiyonunu diş çürüğünden sorumlu tutmaktadır. Ayrıca hastalar hayatlarını etkileyen hastalık nedeniyle diş bakımını aksatmaktadırlar. Bu nedenle kötü oral hijyen, düzgün beslenmeme ve motivasyon eksiliği ve aynı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi talasemili çocuklarda da diş çürüğünün de en önemli sebepleridir. Hastaların düzenli diş hekimi kontrolü ve koruyucu tedavileri önerilir. Diş tedavisi öncesinde hastanın hematoloğuna danışmak gerekir. Hemoglobin seviyeleri 100g/l'nin altında olduğunda dental tedavi yapılmaması önerilir. Splenektomi geçirmiş hastaların proflaktik antibiyotik kullanması gerekmektedir<sup>18</sup>.

Demir eksikliği anemisi söz konusu olduğunda dental tedavi sırasında lokal anestezi ağrı kontrolü açısından yeterli olacaktır. Tam oksijenlenme mümkünse bilinçli sedasyon uygulanabilir. Fiziksel olarak normal bir dilde normal seviyenin altına düşen demir seviyeleri sonucunda yanma meydana gelebilir. Şiddetli aneminin en bilinen etkisi atropik glossitistir. Dilde depapilasyon, yanma ve renk değişikliği gözlenir. Anemi ile birlikte kandida enfeksiyonu oluşabilir veya oluşma riski vardır. Antifungal tedavi olmadan tek başına anemi tedavisi enfeksiyonu tetikleyebilir. Çok küçük bir popülasyonu etkilese de angular şelitisi de demir eksikliği anemisinin iyi bilinen bir göstergesidir. Aftöz stomatitisi de demir eksikliği anemisi ile ilişkilendirilebilir. Dişlerde demir renklenmesi görülmesi sodyum ironedat kullanılmasıyla engellenebilir. Dişlerdeki demir renklenmesi çürük ile karıştırılabilir veya estetik olarak çocuğu ve aileyi rahatsız edebilir. Ferroz sülfatla kıyaslandığında hem şeker içermemesi hem de daha lezzetli olması yönünden tercih edilebilir<sup>2</sup>. Dişlerdeki demir renklenmesi çürük ile karıştırılabilir veya estetik olarak çocuğu ve aileyi rahatsız edebilir.

Vitamin B-12 eksikliğinde lokal anestezi başarılıdır. Hemoglobin seviyeleri orta derecede baskılanmış ise ilave oksijen vererek bilinçli sedasyon yapılabilir ancak nitroz oksitle sedasyon teorik olarak kontraendikedir. Genel anestezi hemoglobin seviyeleri düzeline kadar kontraendikedir. Hastalar fiziksel olarak normal bir dilde yanma ve acı hissedebilir hastalar. Angular stomatit pek sık gözlenmez<sup>2</sup>. Vitamin B12 eksikliği ile rekürrent aftöz stomatit arasında ilişki olduğunu savunan bazı çalışmalar vardır<sup>20</sup>.

Folat eksikliğinin neden olduğu anemide lokal anestezi, bilinçli sedasyon ve genel anestezi aynı pernisiyoz anemide uygulandığı şekliyle uygulanır. Farklı olarak nitroz oksit rahatlıkla uygulanabilir. Dilde depapilasyon olmadan hassasiyet gözlenebilir veya erken dönemde renk değişikliği oluşabilir. Angular stomatitis çok fazla görünmese de en bilinen göstergedir. Aftöz stomatitis ilişkili olabilir ve bazen tedavi gerektirir<sup>2</sup>.

Aplastik anemi için ise anemi, hemorajiye ve enfeksiyonlara yatkınlık, kortikosteroid kullanımı, hepatit B ve diğer viral enfeksiyonlar dental tedavi planına katılmalıdır. Lokal anestezi uygulanmalıdır. Anemi sebebiyle bilinçli sedasyon ve genel anesteziden kaçınılmalıdır. Aplastik aneminin oral bulguları lösemiye benzerdir. Ülserasyonlar, hemoraji, enfeksiyona yatkınlık, oral liken lezyonları gözlenir. Anemi sonrasında yapılan kemik iliği transplantasyonuna karşı graft versus host reaksiyonu geliştirse bu durum Sjögren benzeri bir sendroma yol açabilir<sup>2</sup>.

## Sonuç

Hemoglobinopatiler dental hastalıkları tetiklediği gibi dental hastalıklar da hemoglobinopatisi olan çocuklar için ciddi bir problem teşkil etmektedirler. Dental rahatsızlıkları önlemeyi birinci planda tutmak koşuluyla tedavi etme diş hekimlerinin üzerinde önemle durması gereken bir konudur ve hastalıklar hakkında yeterli bilgiye sahip hekimler tarafından güvenle uygulanabilirler.

## Kaynaklar

1. Marcio A, Da Fonseca. Oral and Dental Care for Local and Systemic Diseases, Pediatric Dentistry. Infancy through Adolescence. 4th ed (Eds. JR Pinkham, PS Casamassimo, DJ McTigue, HW Fields, AJ Nowak), 74-88. United States, Elsevier, 2004.
2. Scully C, Cawson RA. Medical Problems in Dentistry. Haematology I: anemia, 5th ed USA, Churchill Livingstone. 2005.

3. Ayyıldız M, Açar E. Vücutta Dolaşan Sıvılar, Tıbbi Fizyoloji, 20 th ed (Eds WF Ganong), bölüm 27, 518. Nobel Kitabevi, 2002.
4. The database on Anaemia includes data by country on prevalence of anaemia and mean haemoglobin concentration. [http://www.who.int/vmnis/anaemia/data/database/countries/tur\\_ida.pdf](http://www.who.int/vmnis/anaemia/data/database/countries/tur_ida.pdf) (erişim 24.04.14)
5. Robert SH, Kenneth AA, Henry MR. Hematology in Clinical Practice. USA; Mc Graw Hill, 2005
6. Hemoglobinopathies. <http://sickle.bwh.harvard.edu/hemoglobinopathy.html>. (erişim 24.04.14)
7. Welbury RR. Paediatric Dentistry, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2001.
8. Arthur C. Guyton, John E. Hall, Textbook of Medical Physiology, 10 th ed, bölüm 32, Nobel Kitabevi, 2001;382-91.
9. Geller AK, O'Conner MK, The sickle cell crisis: A dilemma in pain relief. Mayo Clin Proc. 2008;83:320-3.
10. Sanders BJ, Shapiro AD, Hock RA, Weddell JA, Belcher CE. Management of the Medically Compromised Patient: Hematologic Disorders, Cancer, Hepatitis, and AIDS, Hemophilia Dentistry for the child and adolescent, 8th ed (Eds RE McDonald, DR Avery, JA Dean)559-64. USA Mosby. 2004.
11. Peter DC, Boubacar T. Sickle cell trait is associated with a delayed onset of malaria: implications for time to event analysis in clinical studies of malaria. J Infect Dis. 2008;198:1265-75.
12. Piccin A, Fleming P, Eakins E, McGovern E, Smith OP, McMahon C. Sickle cell disease and dental treatment. J Ir Dent Assoc. 2008;54:24-8.
13. Kılınc Y. Orak hücre anemisi: tanı, takip, tedavi ve transfüzyon. <http://www.talasemi.org/pdf/tani/cansinnTedavi-28.pdf>. (Erişim 24.4.2010)
14. Taylor LB, Nowak AJ, Casamassimo PS. Sickle cell anemia: a review of the dental concerns and a retrospective study of dental and bony changes. Spec Care Dentist. 1995;15:38-42.
15. Demirbas KA, Aktener BO, Unsal C. Pulpal necrosis with sickle cell anaemia. Int Endod J. 2004;37:602-6.
16. El Rassi F, Cappellini MD, Inati A, Taher A. Beta-thalassemia intermedia: an overview. Pediatr Ann. 2008;37:322-8.
17. Cutando SA, Gil Montoya JA, López-González GD. Thalassemias and their dental implications. Med Oral. 2002;7:36-45.
18. Gomber S, Dewan P. Physical growth patterns and dental caries in thalassemia. Indian Pediatr. 2006;43:1064-9.
19. Hallett K, Cameron A, Widmer R, King P, Killpatrick N, Wilson M et al. Medically compromised children. Handbook of Pediatric Dentistry, 2nd ed, (Eds AC Cameron, RP Widmer):234-86. USA, Mosby, 2003.

20. Garcia BG, Cardoso MFP, Faria O, Gomez RS, Mezquita RA. A case report of pernicious anemia and recurrent aphthous stomatitis. J Contemp Dent Pract. 2009;10:83-9.
21. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 4th ed. Burlington, Academic Press, 2005.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

İffet Yazıcıoğlu

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Pedodonti Anabilim Dalı.

Adana, Turkey

e-mail: iffet\_yazicioglu@yahoo.com