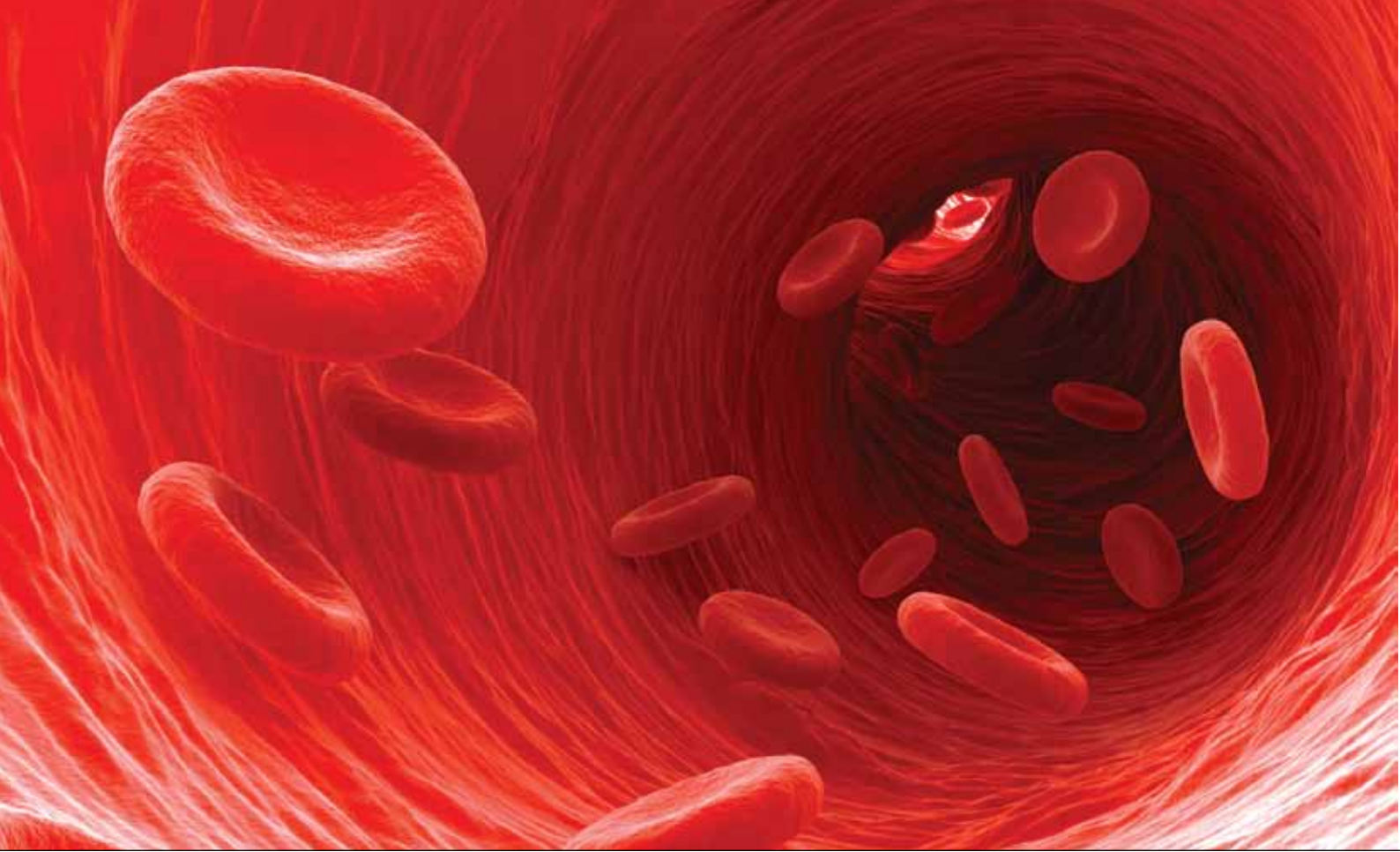


# Von Willebrand Hastalığı ve Diş Hekimliğindeki Önemi



## Özet:

Von Willebrand Faktörü (VWF) normal pıhtılaşma mekanizması için gerekli olan bir proteindir. Von Willebrand Hastalığı (VWH) ise VWF'ün kalitatif veya kantitatif anomalisi sonucunda gelişen, kalıtsal koagülasyon bozukluğudur ve en sık görülen kalıtsal kanama diyatezlerinden biridir. Diş hekimlerinin VWH'da karşılaşılabileceği en önemli sorun, yapılan tedavi sonrasında sekonder kanamanın (post operatif kanama) meydana gelmesidir.

Bu makalenin amacı, diş hekimini karşılaşılabileceği VWH hakkında bilgilendirmek ve bu hastaların dental tedavileri esnasında nelere dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Von Willebrand Hastalığı, Diş Hekimliği, Diş Çekimi

Kanama bozukluğu, pıhtılaşma bozukluğunun görüldüğü ve kanamanın devam ettiği durumlar için kullanılan genel bir terimdir. Bu bozukluk kan damarlarındaki defektlerden ya da pıhtılaşma faktörü veya trombositlere bağlı kan anomalilerinden kaynaklanabilir. <sup>(1, 2)</sup>

Kanın pıhtılaşması ya da koagülasyon, kanamanın kontrol altına alındığı mekanizmadır. Bu olay, 20

değişik plazma proteini veya pıhtılaşma faktörünün katıldığı karmaşık bir süreçtir. Bu kimyasal süreç, pıhtılaşma faktörlerini kullanarak fibrin adı verilen kanamayı durdurucu bir madde oluşturmaktadır. Bu pıhtılaşma faktörlerinin hasarlı ya da eksik olması durumunda süreç normal işleyemez. <sup>(1, 2)</sup>

Aşağıda belirtilen durumlarda kanama bozukluğu olabileceğinden şüphelenilmelidir:

- 15 dakikadan uzun süren kanamalar,
- Yara bölgesinde 7 güne kadar devam eden kanamalar,
- Minimal travma nedeniyle ya da travma olmaksızın oluşan morarmalar,
- Operasyon sonlarında ağır, tekrarlayan ve uzun süren kanamalar,
- 10 dakikadan fazla ya da müdahale gerektirecek burun kanamaları,
- Ağır menstürasyonlarda kan hastalıkları düşünülmelidir.<sup>(3)</sup>

#### Von Willebrand Faktörü (VWF):

Normal pıhtılaşma mekanizması için gerekli olan bir proteindir. VWF'nün, endotelyum hücrelerinin uyarılması sonucu plazmada seviyesi artar (3).

Görevleri;

- Vasküler yaralanmanın olduğu alanlardaki subendotelyuma trombositlerin yapışmasını sağlaması,
- Trombosit agregasyonuna aracılık ederek trombosit tıkaçının oluşmasına olanak sağlaması,
- Ve son olarak faktör VIII'in taşıyıcı proteini olmasıdır.<sup>(4, 5, 6)</sup>

Dolaşımdaki factor VIII'i proteolitik yıkıma karşı koruyucu görev üstlenir. (F VIII'in plazmadaki yarı ömrü 12 saate kadar uzatılmış olur. VWF yoksa FVIII'in yarı ömrü 2 saate iner.)<sup>(7)</sup>

#### Von Willebrand Hastalığı (VWH);

VWH en sık görülen kalıtsal kanama diyatezlerinden biridir. Toplum taramasıyla elde edilen insidans rakamları %1 dolayındadır. Bir plazma proteini olan VWF'nün kalitatif veya kantitatif anomalisi sonucunda gelişen, kalıtsal koagülasyon bozukluğudur. İlk kez 1926'da Eric von Willebrand tarafından tanımlanmış olup, otozomal dominant kalıtım gösterir.<sup>(8,9)</sup>

#### VWH tipleri;

Tip 1: VWF'nün kısmi eksikliğine bağlıdır. Tüm hastaların %75-80'ini oluşturur. Klinik olarak, hafif/orta şiddette mukoza yüzeylerinde kanama eğilimi vardır.<sup>(5, 8, 10)</sup>

Tip 2: VWF'nün yapısal ve fonksiyonel bozukluğuna bağlıdır. Tüm hastaların %15-20'sini oluşturur. 4 alt tipi vardır(2A, 2B, 2M, 2N). Klinik olarak, klasik hemofili belirtileri gösterir.<sup>(5, 8, 11)</sup>

Tip 3: (ağır tip) VWF'nün tam eksikliğine bağlıdır. Tüm hastaların yaklaşık %5'ini oluşturur. Bu hastalarda ağır kanama eğilimi vardır. Kanama zamanı tipik olarak uzamıştır. Hemofilideki gibi eklem içi kanamaları da görülür.<sup>(11, 12, 13)</sup>

VWH'ında genellikle deri ve mukozal membranlardaki (burun mukozası, ağız mukozası, uterus ve vajina) aşırı kanamalar ilk belirtileridir.<sup>(14)</sup>

Genellikle tip 1 Von Willebrand hastaları hayatları boyunca hasta olduklarını bilmeden ömürlerini geçirirler ve sıklıkla cerrahi girişim gerekmediği sürece ilaca gerek duymazlar (15).

Tip 3 VWH'da, hemofili gibi, derin dokularda (kas ve eklem içi) kanamalar görülebilir (11, 13).

Kanamanın şiddeti ve gereken tedavi VWF'nin düzeyine ve fonksiyon bozukluğuna neden olup olmadığına göre farklılık gösterir (16, 17).

Hastalığın teşhisi, kan hastalıklarının belirtilerinin ortaya çıkması sonucu yapılan testlerle konulur. Ayrıca aile bireylerindeki hastalık geçmişi de önemli bir kayıttır. Kanama zamanı uzamıştır (normal süresi 4-10 dakikadır) (4, 16).

İlk olarak tam kan sayımı yapılır. Daha sonra VWH spesifik testleri olan von Willebrand ristocetin co-factor aktivitesi (( VWF: RCo),( vwf'nün fonksiyon testidir, trombositleri birbirine bağlama kapasitesini ölçer)), faktör VIII ve von Willebrand faktör antijen testleri (( VWF:Ag), (plasmandaki VWF miktarını ölçmek için, tip 2'de miktar normal çıkabilir.)) yapılarak tanı konur (14, 16, 18).

#### VWH'nin Tedavisi;

VWH tedavisi, tipine ve şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Tip 1 VWH olduğu vakalarda sadece cerrahi işlem öncesi, dental müdahale ya da yaralanma gibi durumlarda tedavi uygulanır. Tedavinin gerekli olduğu durumlarda ise kanama riskini azaltmak ve VWF'nün seviyesini arttırmak için ilaç uygulaması yapılmaktadır. Uygulanan iki strateji vardır.<sup>(8, 16)</sup>



**Prof. Dr. Gülsüm Ak**

Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı  
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı.  
gulsamak@istanbul.edu.tr



**Diş Hekimi Onur Çakar**

Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı  
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı.  
conur\_77@hotmail.com



**A-) Yardımcı tedavi:** VWH'larında minör cerrahi, dental uygulamalar ve menoraji tedavisi gibi durumlarda yarar sağlaması açısından kullanılabilir. Bu uygulamalar traneksamik asid ve epsilon aminocaproic asid gibi antifibrinolitik ajanların kullanımını ve fibrin glue gibi kanama bölgesine topikal hemostatik preparatların uygulanmasını içermektedir. Ayrıca kadınlarda menoraji tedavisinde östrojen hormonunun uygulanmasıyla da önemli sonuçlar elde edilmektedir.<sup>(19)</sup>

#### **B-) Faktör Destekleyici Tedavi:**

a-) 1-Deamino-8-D-arginine-vasopressinin (DDAVP); diğer adı vasopressinin sentetik türevi olan desmopressin, VWH tedavisinde 25 yıla yakın zamandır kullanılmaktadır. DDAVP, VWF seviyesi damar çeperlerinde bulunan endotel hücrelerini uyarak VWF salınımını sağlar. DDAVP kullanılarak mevcut VWF seviyesi 3-5 kat arttırılabilmektedir. DDAVP çoğu tip 1 ve bazı tip 2A VWH etki ederken diğer tip 2 ve tip 3 hastalara etki etmemektedir. Tekrar dozu verilmesi gerekli olan vakalarda ilaçtan yeterli verimi alabilmek için 24 saat ara verilmesi gerekmektedir. DDAVP uygulanması ile plazmada FVIII, VWF antigen (VWF:Ag) ve ristocetin cofactor (VWF:RCof) seviyelerinde 1 saat sonra artış gözlenmektedir.<sup>(4, 6, 14, 20, 21)</sup>

DDAVP nasal, subkutanöz ve intravenöz yollarla verilmektedir. Nasal uygulamalarla minör kanamalar, subkutanöz ve intravenöz uygulamalarla da majör kanamalar kontrol altına alınmaktadır.<sup>(19)</sup>

b-) Plazma konsantrasyonları, içinde pıhtılaşma faktörleri de bulunan insan plazmasından elde edilen konsantrasyonlar 20 yıldır hemofili A tedavisinde kullanılmaktadır ve aynı zamanda VWF replasmanı tedavisi için de uygulanabilmektedir. Bu konsantrasyonun içinde VWF, faktör VIII, fibrinojen ve diğer plazma proteinleri de bulunmaktadır. İntravenöz olarak verilmektedir. En büyük risk, insan kaynaklı olduğu için donörün kanından geçebilecek enfeksiyonlardır. HIV bulaşma riskinin 1/1000000, hepatit C bulaşma riskinin 1/9000000 olduğu öngörülmektedir. Ayrıca alerjik reaksiyon görülme olasılığı ve inhibitör gelişme riski de mevcuttur.<sup>(4, 14, 20, 21)</sup>

Plazma FVIII/VWF konsantrasyonlarının yarılanma ömrü 8-12 saat olup maksimum düzeye 1 saat sonra ulaşmaktadır.<sup>(4)</sup>

DDAVP'nin etki göstermediği ve yeterli olmadığı tüm VWH'da plazma konsantrasyonları kullanılmaktadır.<sup>(4, 6, 14, 20)</sup>

Hastada yapılacak operasyon ve kanama riskine göre tedavi uygulanır. Minör cerrahide Von Willebrand ristocetin cofaktör (VWF:RCo) ve faktör VIII seviyesinin 30-50 IU/dL olması ve vakaya göre bu değerlerin 1-5 gün arasında sabit tutulması gerekmektedir. Orta ve hafif dereceli VWH'nın tedavilerinde DDAVP ya da VWF konsantrasyonları kullanılmalıdır. Ayrıca tedaviye yardımcı olarak antifibrinolitikler (tranexamic asid (20 mg/kg 1 günde) ve epsilon aminocaproic acid) ve topikal ajanlar (fibrin sealant ve bovine trombin) kullanılabilir.<sup>(8, 21, 22, 23, 24)</sup>

Major VWH vakalarında ise hastanın tedavisinin hematoloji merkezlerinde yapılması gerekmekte, von Willebrand ristocetin cofaktör (VWF:RCo) ve faktör VIII seviyelerinin de 100 IU/dL'nin de üstünde olması gerekmektedir. Bu seviyede bir hafta süresince sabit korunması gerekmektedir. Major tedavilerde bu değerler faktör konsantrasyonları verilerek sağlanabilmektedir.<sup>(4, 12, 14, 22, 24)</sup>

VWH'nın başka bir koagülasyon bozukluğu olan hemofili hastalığından farkı:

- VWH otozomal dominant geçiş gösterirken, hemofili hastalığı x kromozomuna bağlı olarak ortaya çıkar (9, 16).
- Tip 1 VWH'ın görülme olasılığı 1:100-1:1000 iken, tip 2 ve tip 3'ün ise 1:250000 ile 1: 1000000 arasındadır. Hemofili A'nın görülme olasılığı 1:5000, hemofili B'ninki ise 1:15000'dir (6).
- VWH hem kız hem de erkek çocuklarda görülürken, hemofili hastalığının yalnızca erkek çocuklarda görülmesi önemli bir farklılıktır (25).
- Hemofilideki derin doku kanamalarına kıyasla, VWH'ında, kanama daha çok deri ve mukoza yüzeylerinde gerçekleşir. En sık görülen bulgular, çocukluk çağıında başlayıp genellikle ileri yaşlarda azalan burun kanamaları, derinin küçük travmaları

da bile morarması, dişeti kanamaları ve kadınlarda uzamış menstürasyon kanamalarıdır. Hemofilidekine benzer ağır eklem içi kanamalar, yalnızca Tip 3'de görülür (18, 22, 26).

• VWH, VWF eksik iken hemofili hastalığında pıhtılaşma faktörü eksiktir (3).

• Hemofili tedavisinde her zaman faktör yüklemesi yapılırken VWH'larının çoğu tip 1 olduğundan ilaç tedavisi gereksinimi daha azdır (8, 14, 21).

#### **VWH'larında diş hekiminin alması gereken önlemler:**

Diş çekimlerinden sonra diş hekimlerinin karşılaşılabileceği en önemli sorun sekonder kanamanın (post operatif kanama) meydana gelmesidir. Bunun önüne geçebilmek için dikkat edilmesi gerekenler;<sup>(21, 24)</sup>

• Konsültasyon; hastanın klinik ve radyolojik muayenesi yapıldıktan sonra hastanın hematologuyla konsültasyona geçilmeli ve tedavi planlaması bu doğrultuda yapılmalıdır. Çok sayıda diş çekiminin gerekli olduğu durumlarda diş hekimi büyük çekim alanları olmayacak şekilde çekimleri birkaç seansa tamamlamalıdır.

• Az travma; VWH'larında mümkün olduğunca a travmatik çalışılmalı, cerrahi çekimden kaçınılmalıdır.<sup>(22)</sup>

• Komşu dokular; cerrahi işlem yapılırken komşu diş, dişeti ve mukozanın bütünlüğü korunmalı, ekstra kanama alanları oluşturulmamalıdır.

• Adrenalinli anestezi solüsyon; hastada herhangi bir kontraendikasyon yoksa vazokonstriksiyon etkisinden dolayı adrenalinli solüsyon tercih edilmelidir.<sup>(23)</sup>

• Enjeksiyon; anestezi yapılacak bölgenin anatomisi iyi bilinmeli, anestezi sonucu oluşabilecek (hematom, hemartroz, damar zedelenmesi) komplikasyonların önüne geçebilmek için mandibular anestezi den kaçınılmalı ve intraligamentel, lokal infiltratif enjeksiyonlar tercih edilmelidir (23, 25).

• Lokal kanama durdurucular; çekim bölgesine kanamanın daha kolay kontrol altına alınabilmesi için sponge, fibrin glue, epi glue gibi lokal kanama durdurucuları uygulamaların yapılması hemostazın sağlanmasında önemli bir yer tutmaktadır (21).

• Yara bakımı; ağız hijyenine özen göstermesi, sigara içmemesi, sıcak etkenlerden kaçınması gibi konularda hastanın daha dikkatli olması gerektiği belirtilmelidir.

• Kullanılmaması gereken ilaçlar; Kanama bozukluğu olan hastalara antikoagülan (heparin, varfarin) ve aspirin türevi ilaçların pıhtılaşmayı engellemesi nedeniyle verilmemesi, analjezik madde olarak da

non-steroid antienflamatuar ajanlar yerine parasetamol türevlerinin kullanılması gerekmektedir.

Kanamanın kontrol altına alınamadığı durumlarda hastanın hematoloji uzmanına yönlendirilmesi gerekmektedir. ■

Diş Hekimi Onur Çakır

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

Çapa/ İstanbul

Tel: 0212 414 20 20/ 30351

#### **KAYNAKLAR**

1. Kauzman A, Pavone M, Blanas N, Bradley G. Pigmented Lesions of the Oral Cavity: Review, Differential Diagnosis and Case Presentations. J Can Dent Assoc 2004; 70(10):682-3
2. Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, Van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105:606-16
3. Ünür M, Doğan Onur Ö. Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi Quintessence Yayıncılık 2003;53-54
4. Yücetaş Ş. Ağız ve Çevre Doku Hastalıkları Atlas Kitapçılık Ankara 2005;220-301
5. Özbayrak S. Ağız Hastalıkları Atlası Tanı Kriterleri Ayrıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları Quintessence Yayıncılık 2003;212-224
6. Gaeta GM. Disorders Of Oral Pigmentation. [http://www.giovanimarigaeta.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=246:disorders-of-oral-pigmentation&catid=36:patologiaorale&Itemid=128](http://www.giovanimarigaeta.it/index.php?option=com_content&view=article&id=246:disorders-of-oral-pigmentation&catid=36:patologiaorale&Itemid=128) Erişim Tarihi: 21Kasım2011
7. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative Frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 2004; 33 (9): 550-
8. Rapini RP. Oral melanoma: Diagnosis and treatment. Semin Cutan Med Surg 1997; 16(4): 320-2.
9. Little JW. Melanoma: Etiology, treatment, and dental implications. Gen Dent 2006; 54(1): 61-66.
10. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. Oral Oncol 2000; 36(2):152-69.
11. Dimitrakopoulos I, Lazaridis N, Skordalaki A. Primary malignant melanoma of the oral cavity. Report of an unusual case. Aust Dent J. 1998; 43 (6); 379-81.
12. DSilva NJ, Kurago Z, Polverini PJ, Hanks CT, Paulino AF. Malignant melanoma of the oral mucous in 17-years old adolescent girl. Arch Pathol Lab Med 2002; 126(9): 1110-3.
13. Demo PG, Fasolis M, Magiore GMLT, Pagano M, Berrone S. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. J Craniomaxillofac Surg 2004; 32 (4): 329-35.
14. Gu GM, Epstein JB, Morton TH. Intraoral melanoma: Long-term follow-up and implication for dental clinicians. A case report and literature review. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 2003; 96 (4): 404-13
15. Bongiorno MR, Arico M. Primary malignant melanoma of the oral cavity: case report. Int J Dermatol 2002; 41(3): 178-81
16. Ortega KL, Araujo NS, Souza FB, Magalhaes MHCG. Primary malignant melanoma of the oral cavity: a case report. International Journal Dermatol 2004; 43(10): 750-2
17. Lessa NL, Moleri AB, Merly F, Moreira LC, Moreira MJ, Antunes HS. Oral melanoma: An unusual presentation. Dermatology Online Journal 14(1):17
18. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd edition. Elsevier Publications; 2009
19. Umeda M, Komatsubara H, Shibuya Y, Yokoo S, Komori T. Premalignant melanocytic dysplasia and malignant melanoma of the oral mucosa. Oral Oncol 2002; 38 (7): 714-22.
20. Kwon IH, Lee JH, Cho KH. Acral Lentiginous Melanoma in situ: A study of nine cases. Am J Dermatopathol 2004; 26(4): 285-9.
21. Graniel CML, Carrillo FJO, Garcia AM. Malignant melanoma of the oral cavity: diagnosis and treatment. Experience in a Mexican population. Oral Oncol 1999; 35(4): 425-30.
22. Tomicic J, Wanebo HJ. Mucosal Melanomas. Surg Clin N Am 2003; 83 (2); 237-52