

T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**YENİ NESİL ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN DİŞ  
ÇEKİMİ SONRASI KANAMA ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dt. Mehmet ÇALIŞKAN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMANI  
Doç. Dr. M. Emre BENLİDAYI**

**ADANA-2017**

T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**YENİ NESİL ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN DİŞ  
ÇEKİMİ SONRASI KANAMA ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dt. Mehmet ÇALIŞKAN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMANI  
Doç. Dr. M. Emre BENLİDAYI**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından  
TDH-2015-5138 nolu proje olarak desteklenmiştir.

**Tez No: TDH-2015-5138  
ADANA-2017**

## KABUL VE ONAY

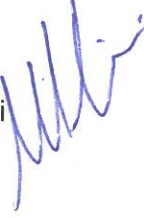
Uzmanlık Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan  
"YENİ NESİL ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN DİŞ ÇEKİMİ SONRASI  
KANAMA ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI"  
adlı çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 03/03/2017

TEZ SINAV JÜRİSİ

  
Doç. Dr. M.Emre BENLİDAYI  
Çukurova Üniversitesi  
Başkan

Prof.Dr.  
Mehmet  
KÜRKCÜ  
Çukurova  
Üniversitesi  
Üye



Prof.Dr.M.  
Cenk  
HAYTAÇ  
Çukurova  
Üniversitesi  
Üye



Doç.Dr.  
Ufuk TATLI  
Çukurova  
Üniversitesi  
Üye



Yrd.Doç.Dr.  
Ebru DENİZ  
KARSLI  
Gaziantep  
Üniversitesi  
Üye



Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 15 / 03 / 2017 tarih ve 3/2 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, önümü aydınlatan değerli hocam Doç. Dr. M. Emre BENLİDAYI'ya başta olmak üzere,

Doktora eğitimim boyunca değerli tecrübelerini ve bilgilerini her zaman benimle paylaşan ve üzerimde büyük emeği bulunan sayın hocalarım Prof. Dr. Mehmet KÜRKCÜ'ye, Doç. Dr. Ufuk TATLI'ya, Doç. Dr. Özgür ERDOĞAN'a, Öğr.Gör.Dr. Fariz SALİMOV'a, Uzman Dr. Hüseyin Can TÜKEL'e

Çalışmanın cerrahi aşamalarındaki yardımlarından ötürü değerli hemşirelerimiz, Eda MARPUÇ İRDAY'a, Nursen ŞAHİNOĞLU'na, Selda EKER'e

Bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahibi olan, hayatımın her noktasında karşılıksız sevgi ve desteklerini sunan sevgili annem Elif ÇALIŞKAN'a, sevgili babam Ali ÇALIŞKAN'a, sevgili ablam Betül ÇALIŞKAN'a, sevgili abim Halil ÇALIŞKAN'a

Manevi desteğini her zaman hissettiğim yol arkadaşım, sevgili eşim Işın DURAN ÇALIŞKAN'a, Saygı ve sevgilerimi sunar, tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

# İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Dış Çekimi.....	2
2.1.1. Dış Çekimi Endikasyonları.....	2
2.1.2. Dış çekimi kontrendikasyonları.....	4
2.1.3. Dış Çekimi Öncesi Medikal Değerlendirme ve Anamnez.....	5
2.1.4. Dış Çekim Soketinin İyileşmesi.....	5
2.2. Hemostaz.....	7
2.2.1. Hemostaz mekanizması.....	7
2.2.2. Kanama ve pıhtılaşma.....	8
2.2.3. Pıhtılaşma faktörleri.....	9
2.2.4. Ekstresek yol.....	11
2.2.5. İntrensek yol.....	12
2.3. Antikoagülasyongereken Sistemik Hastalıklar.....	12
2.3.1. Kalp kapağı protezi taşıyanlar.....	12
2.3.2. Kronik atrial fibrilasyon.....	14
2.3.3. Atrial flutter.....	15
2.3.4. Hiperkoagülasyon olguları.....	16
2.3.5. Venöz ve arteriyel tromboembolizm.....	18
2.3.5.1. Venöz Tromboembolizm.....	18
2.3.5.2. Arteriyel Tromboembolizm.....	20
2.3.6. Serebrovasküler hastalıklar.....	20

2.4. Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörleri .....	20
2.5. Koagülasyon testleri.....	21
2.6. Kanama Hastalıkları ve Koagülopatiler .....	25
2.6.1. Kanama Hastalıkları.....	25
2.6.1.1. İmmün Trombositopeniler .....	25
2.6.1.2. Glanzman Hastalığı.....	25
2.6.1.3. Heparine Bağlı Trombositopeni.....	26
2.6.1.4. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP).....	26
2.6.1.5. Von Willebrand Hastalığı .....	27
2.6.1.6. Hemofili .....	27
2.6.2. Koagülopatiler.....	28
2.7. Antikoagülan İlaçlar.....	29
2.7.1. Heparin.....	29
2.7.1.1. Klasik Standart Anfraksiyone Heparin .....	30
2.7.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler.....	32
2.7.2. Oral Antikoagülanlar.....	33
2.7.2.1. K Vitamini Antagonisti Oral Antikoagülanlar.....	34
2.7.2.1.1. Warfarin .....	34
2.7.2.2. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (YNOA) .....	36
2.7.2.2.1. Direkt trombin inhibitörleri.....	36
2.7.2.2.1.1. Dabigatran etexilate .....	36
2.7.2.2.2. Faktör Xa inhibitörleri.....	37
2.7.2.2.2.1. Rivaroksaban.....	38
2.7.2.2.2.2. Apiksaban.....	39
2.8. Diş Çekimi ve Antikoagülan Kullanımı.....	39
2.9. Lokal Hemostatik Ajanlar .....	41
2.9.1. Selüloz Bazlı Hemostatikler.....	42
2.9.2. Fibrin Yapıştırıcılar .....	42
2.9.3. Zeolite .....	43
2.9.4. Sentetik Yapıştırıcılar.....	43
2.9.5. Ankaferd BloodStopper .....	44
2.9.6. Traneksamik Asit .....	45

<b>3. BİREYLER ve YÖNTEM</b> .....	46
<b>4. BULGULAR</b> .....	54
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	61
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b> .....	73
<b>KAYNAKLAR</b> .....	75
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	81



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Primer hemostaz.....	8
Şekil 2. İntrensek,ektrensek yol ve ortak yol .....	11
Şekil 3. Edinsel trombofili nedenleri.....	16
Şekil 4. Kalıtsal trombofili nedenleri .....	17
Şekil 5. DVT için risk faktörleri.....	19
Şekil 6. YNOA etki mekanizması .....	38
Şekil 7. Darası alınmış steril örtü ile birlikte hassas terazi.....	48
Şekil 8. Spancın kuru ağırlığı.....	49
Şekil 9. Diş çekimi sonrası kan ile kontamine olmuş spancın ağırlığı .....	50
Şekil 10. Diş çekimi öncesi ilgili bölgede tükürük izolasyonu. ....	51
Şekil 11. Diş çekimi öncesi karşıt alanda tükürük izolasyonu. ....	51
Şekil 12. Tükürük emici band. ....	52
Şekil 13. Gruplara Göre Kanama miktarı (mg) dağılımı.....	57



# ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Çizelge 1. Hastaların Gruplara Göre Yaş Dağılımı.....	54
Çizelge 2. Hastaların Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı.....	54
Çizelge 3. Antikoagülan tedavi endikasyonunun gruplara göre dağılımı.....	55
Çizelge 4. Çekilen diş tipinin gruplara göre dağılımı.....	55
Çizelge 5. Hastaların Gruplara Göre Kanama Miktarı (mg) Dağılımı .....	56
Çizelge 6. Hastaların Laboratuar Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı .....	58
Çizelge 7. Diş Çekimi Sonrası Kanama Komplikasyonlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	59

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<	: Küçük
>	: Büyük
%	: Yüzde
<b>ABS</b>	: Ankaferd Blood Stopper
<b>ADP</b>	: Adenozin Difosfat
<b>AF</b>	: Atrial Fibrilasyon
<b>aPTT</b>	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>DMAH</b>	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>DTİ</b>	: Direkt Trombin İnhibitörü
<b>DVT</b>	: Derin Ven Trombozu
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>HITT</b>	: Heparin İlişkili Trombositopenik Sendrom
<b>HMWK</b>	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
<b>INR</b>	: Uluslararası Düzeltme Oranı
<b>ISI</b>	: Uluslararası Duyarlılık İndeksi
<b>IU</b>	: International Unit (uluslararası ünite)
<b>İM</b>	: İnamüsküler
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>KKY</b>	: Kronik Kalp Yetmezliği
<b>KOOA</b>	: K Vitamini Antagonisti Olmayan Oral Antikoagülanlar
<b>mg</b>	: Miligram
<b>PT-PZ</b>	: Protrombin Zamanı
<b>PTE</b>	: Pulmoner Tromboemboli
<b>RES</b>	: Retikuloendotelial Sistem
<b>SAA</b>	: Sol Atrium Apendiks
<b>SC</b>	: Subkütan
<b>SR</b>	: Sinüs Ritmi
<b>TFPI</b>	: Doku Faktör Yolu İnhibitörü

<b>tPA</b>	: Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>TT</b>	: Trombin Zamanı
<b>TTP</b>	: Trombotik Trombositopenik Purpura
<b>VTE</b>	: Venöz Tromboembolizm
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>YDP</b>	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması
<b>YNOA</b>	: Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar



## ÖZET

### Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Diş Çekimi Sonrası Kanama Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Antikoagülanlar; venöz tromboembolizm riski (geçirilmiş tromboembolizm hikayesi, immobilize hastalar, majör cerrahi sonrası, hamilelik vb.) veya embolik inme riski (atrial fibrilasyon hastaları, protetik kalp kapağı taşıyanlar) olan hastalarda sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Antikoagülan terapide, en sık kullanılan ilaçlardan biri oral yolla alınan warfarindir. Ancak warfarin kullanımı, etkisinin geç başlaması, ilaç dozunun kişiye göre ayarlanma gereksinimi, bir çok ilaç ve yiyecek ile etkileşiminin olması ve düzenli monitorizasyon ve doz ayarlaması gerektirmesi gibi dezavantajlara sahiptir. Tüm bu dezavantajların ve zorlukların elimine edilmesi amacıyla dabigatran etexilate (direkt trombin inhibitörü), rivaroksaban ve apiksaban (Faktör X inhibitörü) isimli yeni nesil oral antikoagülanlar geliştirilmiştir. Diş çekimi gibi minör cerrahi girişimlerin warfarin kesilmeden yapılmasını öneren araştırmalar olsa da yeni nesil oral antikoagülanlar ile ilgili yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı warfarin ve yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalarda ilaç kesilmeden yapılan diş çekimi sonrasındaki kanama miktarlarını ve çekim sonrası dönemde oluşan komplikasyonları değerlendirmek ve karşılaştırmaktır.

Araştırmada 3 çalışma ve 1 kontrol grubu bulunmaktadır.

Grup 1: Direkt trombin inhibitörü (Dabigatran) kullananlar.

Grup 2: Faktör Xa inhibitörü (Rivaroksaban, Apiksaban) kullananlar.

Grup 3: K Vitamini antagonisti (Warfarin) kullananlar.

Grup 4: Sistemik hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan bireyler (Kontrol Grubu)

Tüm gruplarda diş çekimi yapıldıktan sonraki 20 dakika boyunca meydana gelen kanama miktarı ölçüldü. Ölçüm sonrası bütün gruplarda kanama kontrolü için lokal hemostatik ajanlar kullanıldı. Diş çekimi sonrası 2. ve 7. günlerde hastalar tekrar kontrole çağırılarak kanama durumu değerlendirildi. Gruplar arasında kanama miktarları ve komplikasyonlar istatistiksel yöntemler ile karşılaştırıldı.

Elde edilen bulgulara göre oral antikoagülan kullanan hastalarda ilaç kesilmeden diş çekiminin yapılması durumunda kanama ile ilgili önemli bir komplikasyon oluşmadığı belirlendi. Diğer yandan gruplar arasında diş çekimi sonrası ölçülen kanama miktarı ve kanama komplikasyonları karşılaştırıldığında yeni nesil oral antikoagülanlar (Grup 1 ve Grup 2) ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenirken warfarin kullanan hastalarda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha fazla kanama miktarı ölçüldü. Sonuç olarak, yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalarda diş çekimi gibi minör kanama riski taşıyan işlemlerden önce ilaca ara verilmesine veya değiştirilmesine gerek yoktur. Warfarin kullanan hastaların diş çekimi öncesi INR değeri mutlaka değerlendirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Diş Çekimi, Warfarin, Kanama, Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

## ABSTRACT

### The Comparison Between Effects of New Types of Oral Anticoagulants on Bleeding After Tooth Extraction

Anticoagulants are commonly used drugs in patients at risk of venous thromboembolism (history of previous thromboembolism, immobilized patients, major surgery, pregnancy etc.) or at risk of embolic stroke (atrial fibrillation patients, prosthetic heart valve carriers). Warfarin is the most commonly prescribed oral anticoagulant however it has many disadvantages such as delayed onset of action, need of dosage regulation, interaction between some food or another drugs and need of regular monitorisation. In order to eliminate such disadvantages and difficulties new generation oral anticoagulants dabigatran etexilate (direct thrombin inhibitor), rivaroxaban and apixaban (Faktor X inhibitors) were developed. The management of patients taking warfarin who require dental extractions/oral surgery is well known in the literature. However, only limited amount of clinical studies taking new generation oral anticoagulants who require dental extractions/oral surgery have been documented. The aim of this prospective, observational study is to compare the amount of bleeding and postoperative complications after dental extractions in patients taking warfarin, direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors. The study was composed of 3 study groups and a control group:

Group 1 (n=17): Patients taking direct thrombin inhibitor (dabigatran etexilate),

Group 2 (n=21): Patients taking direct factor Xa inhibitor (either rivaroxaban or apixaban)

Group 3 (n=22): Patients taking warfarin

Group 4 (n=24): Patients taking no anticoagulants (control group).

The amount of bleeding were measured among all groups during 20 minutes period following tooth extraction. Local heamostatic agents were used in all groups after the measurements. The bleeding complications were evaluated on the 2<sup>nd</sup> and 7<sup>th</sup> postoperative day. The amount of bleeding and the complications were compared statistically among groups.

The outcome of the present study showed that, there is not any significant risk of bleeding after tooth extraction without stopping of oral anticoagulant medication. There was not statistically significant differences between new generation oral anticoagulants (Group 1 and Group 2) and control group in terms of amount of bleeding and bleeding complications. On the other hand, significantly more amount of bleeding was measured in warfarin group when compared with the other groups. In conclusion, there is no need to stop or change the new generation oral anticoagulant therapy before the procedures with minor bleeding risk such as tooth extraction . However, INR of the patients on coumadin should be evaluated before tooth extraction.

**Key Words:** Tooth Extraction, Warfarin, Bleeding, New Generation Oral Anticoagulants

# 1. GİRİŞ

Antikoagülanlar; venöz tromboembolizm riski (geçirilmiş tromboembolizm hikayesi, immobilize hastalar, majör cerrahi sonrası, hamilelik vb.) veya embolik inme riski (atrial fibrilasyon hastaları, protetik kalp kapağı taşıyanlar) olan hastalarda sıklıkla kullanılan ilaçlardır.

Antikoagülan terapide, en sık kullanılan ilaçlardan biri oral yolla alınan warfarindir. Warfarin, kumarin derivasyonu olan vitamin K antagonisti bir ajandır. Ancak warfarin, etkisinin geç başlaması, ilaç dozunun kişiye göre ayarlanma gereksinimi, bir çok ilaç ve yiyecek ile etkileşiminin olması ve düzenli monitorizasyon ve doz ayarlaması gerektirmesi gibi zorluklara sahiptir. Diğer sık kullanılan antikoagülan ise heparindir. Heparin genellikle hastane ortamında paranteral veya subkütanöz yoldan uygulanır. Osteoporoz ve trombositopeni gibi uzun dönem yan etkileri vardır ve terapötik dozun belirlenmesi için detaylı olarak monitorize edilmelidir. Ayrıca, genellikle hastane şartlarında uygulanan enoxaparin gibi düşük moleküler ağırlıklı heparin de subkütanöz yoldan uygulanır. Tüm bu dezavantajların ve zorlukların elimine edilmesi amacıyla direkt trombin inhibitörü (dabigatran etexilate) ve faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban ve apiksaban) olan yeni nesil oral antikoagülanlar (YNOA) veya literatürdeki diğer ismiyle 'K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülanlar geliştirilmiştir. Bu ajanlar warfarin ile kıyaslandığında ideal olarak daha geniş terapötik indekse, daha az kompleks farmakodinamiğe sahiptir. Ayrıca sabit dozlarda koagülasyon monitorizasyonu gerektirmeden beklenen antikoagülan yanıtını oluştururlar.

Antikoagülanların kesilmesi durumunda hayati tehlike arz eden tromboemboli oluşma riski ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple diş çekimi gibi minör cerrahi girişimlerden önce antikoagülanlar kesilmeden işlemlerin yapılabilmesini araştırmaya yönelik birçok klinik çalışma yapılmaktadır. Bununla birlikte, yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalarda diş çekimi öncesi bu ilaçların kesilmesi durumunu değerlendiren yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır. Bu araştırmanın amacı, warfarin ve yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalarda ilaç kesilmeden yapılan diş çekimi sonrasındaki kanama miktarını ve çekim sonrası dönemde oluşan komplikasyonları değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diş Çekimi

Diş tedavileriyle ilgili toplumsal farkındalığın artması, eğitim seviyesi, yeni diş tedavisi teknikleri ve ürünlerinin gelişimine bağlı olarak güncel diş hekimliği uygulamalarında diş çekimlerinin sayısı önemli ölçüde azalmıştır. Artık çoğu durumda diş çekimi son çare olarak düşünülmektedir. Buna rağmen diş çekimi halen dünyada en çok uygulanan cerrahi prosedürlerden biridir.

#### 2.1.1. Diş Çekimi Endikasyonları

Günümüzde, bilimsel ve teknolojik ilerlemelerin diş hekimliği bilimine katkıları sayesinde, öncelikle dişi tedavi etmek ve ağızda tutmak hedeflenmekle birlikte, bazı durumlarda, hasta sağlığını koruma veya tedavi planlaması nedeniyle diş çekimine başvurulmaktadır. Bu durumları şöyle özetleyebiliriz<sup>1</sup>:

**Çürükler:** Diş çürüğü en sık diş çekim nedenidir. Dişte ileri derecede çürük varlığı ya da protetik üst yapı yapılamayacak kadar çürük olması, çekimi gerektirir.

**Pulpal Nekroz:** Geri dönüşümsüz pulpitis, pulpa nekrozu veya internal rezorbsiyon olgularında ilk seçenek endodontik tedavidir. Ancak endodontik tedavinin uygulanamadığı veya yetersiz olduğu, kök kanalının obliterasyonu, kökün anatomisi nedeniyle pulpa kanallarına tam olarak ulaşılamaması, endodontik tedavi sonrası başarısızlık, hastanın endodontik tedavi istememesi gibi durumlarda diş çekimi yapılır.

**Periodontal hastalık:** Diş çekiminin en sık nedenlerinden biridir. Periodontal hastalığın ciddiyeti ve dişin uzun dönem prognozu çekim kararını etkiler. Diş çevresinde ciddi miktarda kemik kaybı ve dişte ileri derecede mobilite çekimi gerektirir.

**Ortodontik nedenler:** Planlanan ortodontik tedavinin yapılabilmesi için yer elde etmek amacıyla bazı dişlerin çekimi gerekebilir. Hangi diş/dişlere çekim yapılacağına ortodontist karar verir.

**Malpoze dişler:** Yalnızca “malpozisyon” çekim endikasyonu değildir. Ancak malpoze diş yumuşak doku travması yaratıyor ya da komşu dişin sürmesini engelliyorsa çekimi gerekir. Karşıtı olmayan ve uzamış dişlerin, protetik restorasyon yapılmadan önce çekimleri düşünülebilir.

**Kron ya da kök kırığı:** Travma sonrası kron, kron-kök veya kök kırığı gelişen dişlerin; genellikle başarılı şekilde tedavisi yapılmakta ve çekimlerinden kaçınılmaktadır. Ancak travma sonrası oluşan kayıp nedeniyle; başarılı şekilde restore edilemeyecek dişler için tek alternatif çekimdir.

**Gömülü diş:** Bazı gömülü dişlerin, yer darlığı nedeniyle sürüp fonksiyonel okluziyona gelmesi imkânsızdır. Bu durumda yandaki dişlere zarar verme (kök rezorbsiyonu, kemik kaybı vs.) ihtimali ya da patolojik lezyon (kist vs.) gelişme ihtimali nedeniyle çekimleri düşünülür. Gömülü üçüncü molar dişler, çekimleri en sık endike olan dişlerdir.

**Süpernumere diş:** Gelecekte potansiyel patoloji kaynağı olabilecek bu dişlerin çekimi önerilir. Bu dişler genellikle gömülü kalırlar.

**Patolojik lezyonla ilişkili diş:** Dişle bağlantılı olarak en sık görülen patolojik lezyon “apikal periodontitis”tir. Bu durumda endodontik tedavi ve kök ucu rezeksiyonu uygulanmayacaksa dişin çekimi gerekir. Dişin varlığı, çevreleyen dokuda var olan diğer patolojik lezyonların (örn; osteomyelit) cerrahi tedavisini etkiliyorsa dişin çekimi daha uygundur.

**Radyasyon terapisi:** Baş-Boyun bölgesine radyoterapi uygulanacaksa, özellikle patolojik bir durumla (apikal periodontitis) birlikte var olan dişlerin endodontik tedavisi veya çekimi 3-6 hafta öncesinde yapılmalıdır. Radyoterapi sonrası daha ileri komplikasyonlar oluşmaması için daha radikal tedavi yaklaşımları tercih edilmelidir.

**Kırık hattı üzerindeki diş:** Komplike kırık hattında yer alan bir diş, ileri derecede lükse ise, dişin varlığı kırık redüksiyonunu engelliyorsa, ilgili dişin çekimi gereklidir.

**Protetik Endikasyonlar:** Protez yapımı öncesinde sabit ya da hareketli protezin uygulanmasına engel teşkil edecek dişler çekilir.

Dental implantlarla rehabilitasyon öncesi, ağızda var olan ve prognozu kötü olan dişlerin çekimi düşünülebilir.

**Planlanan Majör Cerrahi İşlemin Seyrini Etkileyecek Dişler:** Bunun için en önemli endikasyon örneği, Le Fort 1 ya da sagittal split osteotomisi öncesi gömülü molar dişlerin çekimidir. Bu amaçla majör cerrahi işlem öncesi hem fraktür riskini azaltmak amaçlı hem de planlanan osteotominin sağlıklı gerçekleştirilebilmesi için gömülü üçüncü molar dişlerin çekimi önerilmektedir.



**Ekonomik nedenler:** Diş çekimindeki ekonomik endikasyonları hastanın sosyoekonomik statüsü etkiler. Diğer bütün endikasyonlar dışın çekiminden daha güçlü olmasına rağmen eğer hasta isteksizse veya ekonomik durumu yetersizse bu durumda dışın varlığını idame ettirme kararı değişir. Hastanın ekonomik durumu tedavi prosedürü için gerekli ücreti ödemeye yetersizse dış çekilir. Diğer bir yandan implant tedavisi hastaya daha pahalıya mal olacaktır.

### 2.1.2. Diş çekimi kontrendikasyonları

**Sistemik kontrendikasyonlar:** Hastanın genel sağlığı ve mental durumu ile ilişkili faktörlerdir.

Ciddi ölçüde dental anksiyete işlemin sedasyon veya genel anestezi altında yapılmasını gerektirebilir.

Hemofili ya da diğer koagülopatileri olan hastalarda; gerekli önlemler alınmadıkça diş çekimi yapılmamalıdır.

Kontrol altında olmayan metabolik hastalıklar (örn; diyabet), hipertansiyon ve kardiyak hastalıkların varlığında çekim yapılmamalıdır.

Kemoterapi alan hastalarda diş çekimi rölatif olarak kontrendikedir.

İntravenöz yolla bifosfonat kullanan hastalarda diş çekimi sonrası kemik nekrozu riski vardır. Bu hastalarda zorunlu olmadıkça diş çekimi yapılmamalıdır.

Hastanın immun sisteminin durumu çekim kararını etkiler.

Antikoagülan, kanser ilaçları, glukokortikoidler ve immunsupresyona neden olan diğer ajanları kullanan hastalar için diş çekimi öncesi gerekli önlemler alınmalıdır.

**Lokal kontrendikasyonlar:** En sık lokal kontrendikasyon oluşturan durum; dişten kaynaklanan enflamasyon ve enfeksiyondur. Şiddetli ağrı, şişlik, ağız açıklığında kısıtlılık söz konusuysa; öncelikle akut durum tedavi edilmeli ardından dışın çekimi yapılmalıdır.

En önemli kontrendikasyonlardan biri baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanmasıdır. Bu durumda şu problemler oluşabilir:

- İyileşmede gecikme
- Dehisens
- Kemik nekrozu(osteoradyonekroz)

Baş-boyun radyoterapisi alan hastalarda diş çekiminden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır.

Malign tümör komşuluğundaki dişler; tümörün metastaz riskinden dolayı çekilmemelidir.

### **2.1.3. Diş Çekimi Öncesi Medikal Değerlendirme ve Anamnez**

Herhangi bir diş tedavisinde, hastadan ayrıntılı anamnez alınmalı ve dental tedavi başlamadan önce gözden geçirilmelidir. İşlem öncesi anamnez genel sağlık durumunu, mevcut hastalığı, kullandığı ilaçları, alerji öyküsünü ve vital bulguları içermelidir. Ortalama yaşam süresinin artmasına paralel olarak, hastaların diş çekimleri sırasında görmekte oldukları medikal tedaviye bağlı sekonder zorluklar ortaya çıkabilir. Çeşitli kardiyovasküler, pulmoner ve hematolojik hastalıklarda veya immünsüpresif durumlarda diş çekimi esnasında tıbbi zorluklarla karşılaşılabilir. Diş çekimi, minör bir cerrahi girişim olarak değerlendirilse de anestezi sırasında, çekim sırasında ve sonrasında oluşabilecek potansiyel komplikasyonlar sebebiyle hastanın genel sağlık durumunun dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. Hastanın medikal ve dental anamnezlerinin değerlendirilmesi sonucunda klinik muayene bulguları ile birlikte, hastanın sağlık durumu korunarak tedavi planı yapılır, gerekli durumlarda hospitalize edilerek tedavi uygulanabilir, medikal ve dental konsültasyonlar ile tedavi tamamlanabilir veya ertelenebilir.

### **2.1.4. Diş Çekim Soketinin İyileşmesi**

Diş çekim soketinin iyileşmesi; soket içinde kemik oluşumuna sebep olan internal değişiklikler ve alveoler kretin genişliğinde ve uzunluğunda kayıplara neden olan eksternal değişiklikler olarak tanımlanmaktadır<sup>2,3</sup>. Çekim soketinin iyileşmesi sırasında oluşan olaylar:

- i-kan pıhtısının oluşumu ve maturasyonu,
- ii- pıhtının ortadan kalkması için fibroblastların infiltrasyonu
- iii-kemik doku oluşumunu sağlayan geçici matriksin oluşumudur.

Çekim socketinin iyileşmesi sırasında görülen olaylarla uzun kemiklerin fraktürlerinin iyileşmesi sırasında görülen olaylar arasında benzerlikler mevcuttur.

İnternal değişiklikler kapsamında dişin socketten uzaklaştırılmasının ardından kanama oluşur. Soket, çeşitli damarlardan gelen proteinleri ve hasarlı hücreleri içeren kanla dolar. Bu kanamayı takiben bu hücreler fibrin ağı oluşumunu sağlayan bir seri olayları başlatır, bunun yanında plateletler ilk 24 saatte tüm socketi kaplayan bir kan pıhtısı oluştururlar. Bu durum granülasyon dokusu oluşturmak için hücrelerin toplanmasını uyaran bir inflamatuvar reaksiyondur. Pıhtı, fiziksel bir matriks gibi davranır. Çekimden sonraki 48-72 saat içinde granülasyon dokusu özellikle socket tabanından pıhtı içine infiltre olmaya başladığı için pıhtı bozulmaya başlar. Soketin koronal kısmında granülasyon dokusu, ağız içinde enfeksiyöz materyaller bulunduğu için bu kısımda bir bariyer oluşturup socketin daha apikaldeki kısımlarını korur<sup>4</sup>. Dört günde socket çevresi boyunca epitel proliferer olur ve immatür bağ doku görülür. Yedi gün sonra granülasyon dokusu tamamen infiltre olur ve pıhtı ile yer değiştirir. Birinci haftanın sonunda vasküler ağ oluşur ve iki hafta sonunda çekim socketinin marjinal kısmı damardan ve inflamatuvar hücrelerden zengin genç bağ dokusu ile kaplanır. Bu aşamada osteoid, kalsifiye olmamış kemik spikülleri şeklinde socketin tabanında belirginleşir. Sonraki 2-3 haftanın ardından osteoid socket tabanından koronale doğru mineralize olmaya başlar. Bu olay çekimden 6 hafta sonra tüm socketi kaplayacak olan reepitelizasyon ile birlikte devam eder. Maksimum radyografik yoğunlukla birlikte kemiğin dolması 100 gün içinde gerçekleşir. Kemiğin hiçbir zaman komşu dişlerin seviyesine kadar rejenere olmayacağı yani %100'lük bir kemik dolumu olmayacağı unutulmamalıdır. Soketin boyutu socket iyileşmesini etkilemektedir; geniş socketlerde dar socketlere nazaran defekti onarmak için daha fazla zamana gerek vardır. Tek köklü dişlere nazaran çok köklü dişlerin socketlerinde kemik oluşumu daha uzun zaman almaktadır. Horizontal kemik kaybı olan dişlerin socketleri daha çabuk iyileşmektedir

Eksternal değişiklikler kapsamında, çekim sonrası ilk sekiz haftada kret tepesinde lingual ve bukkal duvarlarda rezorpsiyonla sonuçlanan osteoklastik aktivite göze çarpar. Bukkal duvarda daha fazla yükseklik kaybı olurken bunun yanında bukkal ve lingual duvarların her ikisinde birden horizontal kayıp gözlenir.

## 2.2. Hemostaz

### 2.2.1. Hemostaz mekanizması

Hemostaz, dolaşım sisteminden kan kaybını önlemek için kan damarları, trombositler, plazma proteinleri arasındaki kompleks ilişkilerin bir sonucudur. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır.<sup>5-9</sup>

- 1- Vazokonstriksiyon
- 2-Trombosit tıkaçın oluşması
- 3- Kanın pıhtılaşması
- 4- Yaralı bölgede fibröz dokunun gelişmesi ve yaranın onarılması

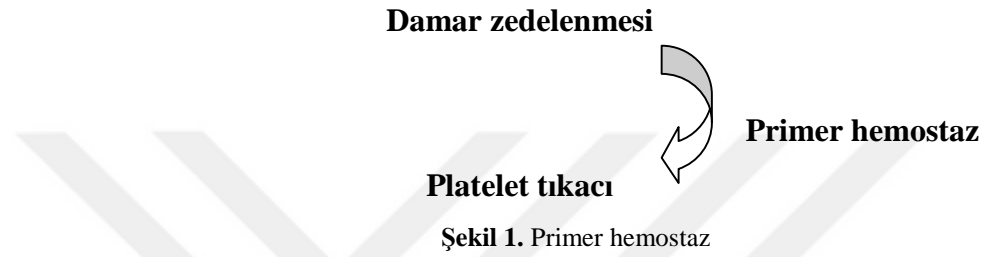
Hemostaz primer ve sekonder komponentlere ayrılmaktadır. Travma, cerrahi veya hastalık ile vasküler endotelial bütünlüğü bozulduğunda ve kan, subendotelial bağ dokusuna

temas ettiğinde hemostaz süreci başlar. Yaralanma yerlerinde trombosit plak oluşum sürecine primer hemostaz adı verilir (Şekil 1). Sekonder hemostaz ise fibrin oluşumu ile sonuçlanan plazma koagülasyon sistemi reaksiyonlarını içerir.

Kan damarı yaralanınca damar çeperi daralır. Daralma, sinirsel refleksler, yerel miyojenik spazm, zedelenen dokudan ve trombositlerden açığa çıkan tromboksan A2 gibi etkenler aracılığıyla gerçekleşir.

Trombositlerin esas fonksiyonu kanın pıhtılaşmasını sağlamaktır. Çünkü trombositlerin yokluğunda ya da sayılarının azalması durumunda pıhtılaşma süresi belirgin şekilde uzar. Endotelial harabiyetten sonra subendotelial kollajen ile temasa geldiğinde aktive olur. Böyle bir yüzeyle temas ettiğinde harabiyetli yüzeye yapışmak için yalancı ayaklar çıkarır ve biri diğerinin üzerine yapışarak kümeler oluştururlar. Bu agregasyon ve yapışma sonucu plateletlerden serotonin salgınır. Serotoninde lokal vazokonstriksiyon oluşturur. Trombositlerden ya da parçalanmış endotelden açığa çıkan adenosin difosfat (ADP) trombosit tıkaçının oluşmasını hızlandırır. Aynı zamanda ADP trombositlerin şekil değiştirmesini ve içeriğinin dışarı çıkmasını sağlayarak hasar bölgesinde trombosit kümeleşmesini artırır. Kümeleşme için uyarı yeterince güçlü ise, trombositlerin kollajen veya trombin ile teması sonucu trombosit zarındaki enzimler

aktive edilir. Bu aktivasyon sonucu trombosit fosfolipitlerinden araşidonik asit oluşur. Araşidonik asit prostoglandinlerle tromboksan A2 ye çevrilir. Tromboksan A2 bilinen en güçlü agregattır. Trombositlerden salınan araşidonik asit ve ADP daha fazla trombosit kümeleşmesine neden olur. Bu tıkaç oluşumuna kadar devam eder. Bu tıkaç etrafında daha sonra fibrin iplikçileri oluşturur. Fibrin oluşumu pıhtılaşmada en son aşamadır<sup>6</sup>.



### 2.2.2. Kanama ve pıhtılaşma

Koagülasyon ve fibrinolitik sistemleri, vücutta etkin bir hemostazın oluşabilmesi için denge halinde çalışmaktadırlar. Primer hemostatik tıkaç oluştuğu zaman, plazma koagülasyon proteinleri sekonder hemostazı başlatacak şekilde aktive olurlar. Koagülasyon şeması küçük bir miktarda plazma fibrinojenini fibrine çevirecek yeterlilikte trombinin üretimi ile sonuçlanan bir seri reaksiyona ayrılır<sup>5</sup>.

Koagülasyon üç aşamada gerçekleşmektedir<sup>7</sup>:

- Protrombini trombine dönüştürecek olan protrombinazın oluşumu
- Trombin oluşumu
- Fibrin oluşumu

Protrombinaz oluşumu için Faktör X'un aktive edilmesi gerekmektedir. İn vivo olarak faktör X'un aktivasyonu intrinsek ve ekstrinsek koagülasyon sistemleri ile gerçekleşir.

- 1- Ekstresek Yol (damar duvarı ya da çevre dokulardaki bir yaralanmayla aktive olur)
- 2- İntrensek Yol (kanın içinde başlar)

Her iki yolda da bir dizi beta globulin plazma proteini yer alır. Bu faktörler proteolitik enzimlerdir ve pıhtılaşma sürecinde zincirleme gelişen reaksiyonları tetiklerler (Şekil 2).

### 2.2.3. Pıhtılaşma faktörleri

**Faktör I (fibrinojen):** Pıhtı şekillenmesi(fibrin)

**Faktör II (protrombin):** Faktör IIa olarak Faktör I, V, VII, XIII, protein C ve trombositleri aktive eder.

**Faktör III (doku faktörü):** Faktör VIIa'nın kofaktörüdür.

**Faktör IV (kalsiyum):** Pıhtılaşma faktörlerinin fosfolipide bağlanmasını sağlar.

**Faktör V (proakselerin, labil faktör):** Protrombinaz kompleksini oluşturan Faktör X'un kofaktörüdür.

**Faktör VI:** Tanımsız. Faktör Va'nın eski adıdır.

**Faktör VII (stabil faktör):** Faktör IX ve X'u aktive eder.

**Faktör VIII (antihemofilik faktör):** Tenaz kompleksini oluşturan Faktör IX'un kofaktörü.

**Faktör IX (Christmas faktörü):** Faktör X'u aktive eder. Faktör VIII'le tenaz kompleksi oluşur.

**Faktör X (Stuart-Prower faktörü):** Faktör II'yi aktive eder. Faktör V'le protrombinaz kompleksi oluşturur.

**Faktör XI:** Faktör XII, IX ve prekallikreini aktive eder.

**Faktör XII (Hageman faktörü):** Prekallikrein ve fibrinolizi aktive eder.

**Faktör XIII (fibrin stabilizan faktör):** Fibrini bağlar.

**Von Willebrand Faktörü:** Faktör VIII'e bağlanır ve trombosit adezyonunu sağlar.

**Prekallikrein (Fletcher faktör):** Kallikrein ve Faktör XII'yi aktive eder. HMWK'ye bağlanır.

**Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK):** Faktör XII, XI ve prekallikrein'in karşılıklı aktivasyonunu sağlar.

**Fibronektin:** Hücre yapışmasını sağlar.

**Antitrombin III:** Faktör IIa, Xa ve diğer proteazları inhibe eder.

**Heparin faktör II:** Faktör IIa'yı inhibe eder.

**Protein C:** Faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder.

**Protein S:** Aktif Protein C'nin kofaktörüdür.

**Protein Z:** Trombinin fosfolidiplere bağlanmasını sağlar.

**Protein Z'ye bağlı proteaz inhibitörü (ZPI):** Faktör X'u protein Z varlığında parçalar. Faktör XI'i protein Z'den bağımsız parçalar.

**Plazminojen:** Plazmini çevirir, fibrini çözer.

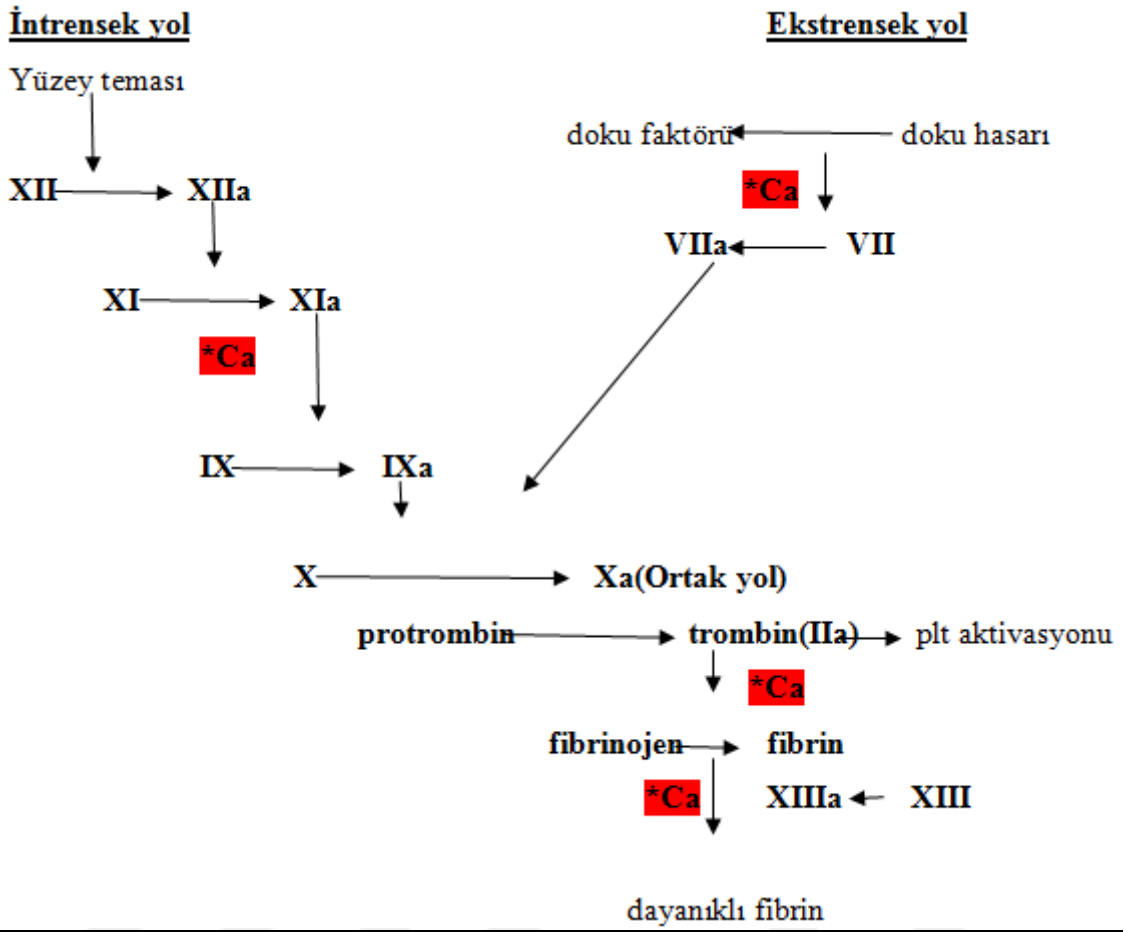
**alfa-2-antiplazmin:** Plazmini inhibe eder.

**Doku plazminojen aktivatörü (tPA):** Plazminojeni aktive eder.

**Ürokinaz:** Plazminojeni aktive eder.

**Plazminojen aktivatör inhibitörü-I (PAI-I):** tPA ve ürokinazı inaktive eder.  
(endotelial PAI)

**Plazminojen aktivatör inhibitörü-II (PAI-II):** tPA ve ürokinazı inaktive eder.  
(plasental PAI)<sup>8</sup>



Şekil 2. İntrensek,ektrensek yol ve ortak yol

#### 2.2.4. Ekstrensek yol

Üç aşamada gerçekleşir (Şekil 2):

- 1- Bütünlüğü bozulan dokudan doku tromboplastini (Faktör III) serbestleşir.
- 2- Doku tromboplastini kompleksi faktör VII ile birleşir, doku fosfolipidleri ve kalsiyumun da varlığında faktör X aktif hale gelir.
- 3- Aktif faktör X, serbest haldeki doku fosfolipidleri ve faktör V ile birlikte protrombin aktivatörü denilen kompleksi oluşturur ve bu aktivatör birkaç saniye içinde protrombini trombine dönüştürür. Pıhtılaşma süreci tanımlandığı biçimde ilerler<sup>9,10</sup>.



### 2.2.5. İntrensek yol

Farklı basamaklarda gerçekleşmektedir (Şekil 2):

1. Travma sonucu faktör XII aktifleşir. Trombosit faktör III diye adlandırılan ve bir lipoprotein içeren trombosit fosfolipidleri oluşur. Bunlar daha sonraki aşamalarda rol alırlar.
2. Aktif haldeki faktör XII, faktör XI'i aktifleştirir. Bu işlem kininojen varlığında meydana gelir.
3. Aktif haldeki faktör XI, faktör IX'u enzimatik olarak aktifleştirir.
4. Aktif haldeki faktör IX, faktör VIII, trombosit fosfolipidleri ve faktör III ile birlikte faktör X'u etkinleştirir. Faktör VIII yetmezliği (hemofili) veya trombosit kaynaklı faktörlerin azlığı (trombositopeni) bu adımın oluşumunu bozmaktadır.
5. İntrensek yoldaki bu son adım ekstrensek yoldaki ile aynıdır. Aktif haldeki faktör X, faktör V ve trombosit ya da doku fosfolipidleriyle bir kompleks halinde protrombin aktivatörünü oluşturur. Bunun yardımıyla protrombin trombine dönüşmekte ve trombin yardımıyla da fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtılaşmanın son basamağı gerçekleşmektedir.

İntrensek yoldaki ilk iki adım dışında kalsiyum iyonları tüm basamaklar için gereklidir. Kalsiyum yokluğunda pıhtılaşma gerçekleşmez. Vücutta kan kalsiyum düzeyinin pıhtılaşmaya engel olacak seviyenin altına düşmesiyle çok nadir karşılaşılır.

## 2.3. Antikoagülasyongereken Sistemik Hastalıklar

### 2.3.1. Kalp kapağı protezi taşıyanlar

Kalp kapağı yeterli işlev göremez hale gelen olgularda hastaya protetik kalp kapağıyerleştirilir. Protez kapağı olan hastaları bekleyen en önemli sorunlar tromboz, enfeksiyon ve kanama eğilimidir. Kapak dejenerasyonu ve hasta kapak uyumsuzluğu diğer sorunlardır. Obstrüksiyon, hemoliz, tromboz/tromboemboli, sol kalp yetmezliği, parça kırılması/kaçak ve dejenerasyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Protez kapaklı hastalarda enfektif endokardit için yüksek risk söz konusudur<sup>11</sup>. Protez kapak endokarditi operasyondan sonraki ilk 60 gün içinde görülürse erken, daha ileriki bir

dönemde görülürse geç dönem olarak adlandırılır. Protez kapak endokarditi etkeni ilk 60 günde stafilokokus epidermidistir. Stafilokok Aureus, Gram(-) Basil, difteroid ve mantarlar sonraki sık görülen ajanlardır<sup>12</sup>.

Diş hekimi, hastasını bakteriyel endokardit riskinden korumak için protetik kalp kapağı hastalığı olanlarda cerrahi girişimler öncesinde standart antibiyotik profilaksisi uygulamalıdır<sup>11</sup>. Kalp kapak hastalıklarının etiolojisinde genellikle akut eklem romatizması olduğu için, romatizmal ateşi reaktif etmemek veya ortaya çıkabilecek bir enfeksiyon tablosu da mevcut tabloyu ağırlaştırabileceği için, bu hastalarda dental girişim öncesi başlamak ve girişimi takip eden iki veya üç gün devam etmek üzere geniş spektrumlu bir antibiyoterapi uygulaması yapılmalıdır. Ayrıca bu hastalarda uygulanan antikoagülan tedavisi nedeniyle yapılacak dental işlem öncesi gerekli tedbirlerin alınması kanama diatezi açısından önemlidir.

Kalp kapak hastalığı olan hastalarda kalp yetmezliği mevcut tabloya eklenmiş olabilir veya eklenebilir. Bu nedenle de hastanın yetmezlik içinde olup olmadığı, mevcut semptomları değerlendirilerek irdelenmelidir. Kalp yetmezliği bulgusu olan hastalar vakit geçirilmeden bir uzmana sevk edilmeli ve dental tedavi hastanın kontrol altına alınmasından sonra yapılmalıdır<sup>13</sup>.

Kalp kapağı protezi yerleştirilen hastalarda postoperatif antikoagülasyon değişkenlik göstermektedir. Erken antikoagülasyon, kanama ve tamponad (kan veya sıvıların kalp kası ile kalbi çevreleyen kese arasındaki boşluğu doldurduğu ve kalp üzerinde aşırı basınç oluşturduğu bir durumdur) riskini yükseltmektedir. Yaklaşımlardan biri cerrahiden sonra epikardiyal teller çıkarılırken warfarin verilmesidir. Diğer bir yaklaşım ise kapak replasmanı yapıldıktan sonra düşük doz intravenöz heparini aktive parsiyel tromboplastin zamanı 6-12 saat içinde normalin üst sınırında olacak şekilde uygulamaktır. Diğer yandan tam doz intravenöz heparin göğüs tüpü çıkarılırken verilebilir. Warfarin, kapak replasmanı yapıldıktan sonra 24-48 saat içerisinde verilebilir.

Mekanik kapak protezine sahip hastalar antikoagülasyon almaya devam etmelidir. Bunun nedeni kanın hücresel ve plazma komponentleri ile cerrahi olarak zarar görmüş endokard arasındaki komponentler ile ilişkilidir. Değişken kan akımının yarattığı yapısal ve metabolik değişiklikler ve mekanik kapağın kendi trombojenik özellikleri de bu oluşumu hızlandırır. Cerrahiye takip eden ilk aylarda trombotik ve

tromboembolik olaylar, mekanik kapağın endotelize olmamış yüzeyi ile hasarlı dokunun intrinsek koagülasyon sistemi arasındaki ilişki sebebi ile sık görülür. Trombosit aktivasyonu ile antikoagülasyon düzeyi, kardiyak ritim ve kan akım karakteristiklerinin toplamı sonucunda trombus oluşumu izlenir. Antikoagülasyon yokluğunda protez kapak endokarditi %50 oranla inmeye sebep olur<sup>14</sup>.

### **2.3.2. Kronik atrial fibrilasyon**

Atrial fibrilasyon(AF), düzensiz atrial aktivite ve bunun neden olduğu atrial mekanik fonksiyonların bozulmasıyla karakterize supraventriküler bir taşiaritmik ritim bozukluğudur. Atrial fibrilasyon (AF) sürekli devam edebilen ve semptomatik ritim bozuklukları içinde en sık görülen aritmidir. Tek başına AF çoğu zaman hayatı tehdit eden bir aritmi olmamasına rağmen, uzun dönemde nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk, aktivite intoleransı gibi yaşam kalitesini bozan semptomlara; inme ve taşikardiye bağlı kardiyomiyopati gelişimi gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir<sup>15</sup>. İnme, AF'nin en ciddi komplikasyonu olup, mortalitenin en önemli nedenidir. Atrial fibrilasyonun yol açtığı semptomlar kişilerin günlük ihtiyaçlarını karşılamasını bile etkilerken, neden olduğu komplikasyonlardan inme, tüm yaşamsal fonksiyonlarını etkileyerek bireylerin yaşam kalitelerinin bozulmasına yol açmaktadır.

Zamanla AF'nin tedavisi daha da önem kazanmıştır. AF tedavisinde üç önemli hedef; tromboembolik komplikasyonlardan korunma, hız kontrolü ve ritim kontrolüdür. Warfarin ile antikoagülasyon, inme riskini azaltırken, semptomların kontrolü veya taşikardiye bağlı oluşabilecek kardiyomiyopatinin önlenmesinde uygulanan tedaviler genelde benzerdir. Bu tedavilerde sinüs ritminin (SR) sağlanması ve sürdürülmesi, birçok hastada tercih edilen yaklaşımdır. Sinüs ritminin sağlanmasının hemodinamik durumun düzelmesi, belirtilerin iyileşmesi ve yaşam kalitesinin artırılması gibi olumlu etkileri vardır<sup>16</sup>.

Atrial fibrilasyonu olan hastanın ventriküler hızı geniş dalgalanmalar gösterir ve hız sinüs ritmi esnasındaki hızın çok üstüne çıkabilir. Bazı hastalarda iyi kontrol edilemeyen ventriküler hız (genellikle dakikada 100 atımdan fazlası), inatçı taşikardi nedeniyle yapısal değişiklikler sonucu ventriküler disfonksiyona neden olabilir. Yine ventriküler cevaptaki düzensizlik de hemodinamik bozulmaya yol açabilir. Ventriküler dolum kaybına neden olduğu için bu durum atım hacminde %20'lik bir düşüşe neden

olabilir. Uzun süreli ve hızlı ventrikül yanıtı ile hastalarda taşikardinin aracılık ettiği kardiyomiyopati de görülebilir.

Düzenli kalp kasılmasının bozulması sonucunda kanın akışkanlığı azalır ve bu yavaşlama sonunda özellikle sol atrium apendiks (SAA)'inde olmak üzere trombüs ve emboli oluşmaktadır. Trombüslerin en önemli sonucu inmeye neden olmasıdır. Gage ve ark.<sup>17</sup> risk faktörlerini kullanarak inme riskini belirlemek için CHADS adını verdikleri bir sınıflama geliştirmişlerdir. Bu risk faktörleri; konjestif kalp yetmezliği (KKY), hipertansiyon, yaş, diyabet ve inmedir. Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği/Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ACC/AHA/ESC) ise AF tedavi rehberleri risk faktör sınıflamasında CHADS2 skorlamasını kullanmaktadır. Bu skorlamalara göre uygulanan antikoagülasyonun amacı, önemli kanamaya yol açmadan AF ile ilişkili tromboembolik olayları önlemektir. CHADS2 skorlamasına göre yüksek riskli olanlara (yıllık risk >%4) warfarin önerilirken, düşük riskli (<%2) olanlara inme için aspirin önerilmektedir. Tromboembolide tedavinin başka bir amacı ise emboli riskine karşı antikoagülan kullanımının uygun hastalarda daha çok yaygınlaştırılmasıdır.

### **2.3.3. Atrial flutter**

İkinci en sık atriyal taşiaritmidir. Hastane kayıtlarına göre bilinen insidansı %0,4 ile %1,2 arasındadır. Atrial flutterin klinik anlamı, genellikle AF ile ilişkisine veya hızlı ventrikül cevabı ile olan ilişkisine bağlıdır.

Klinik tablo altta yatan kalp hastalığının varlığı, ventrikül hızı ve hastanın genel durumuna bağlı olarak değişir. Nadiren günler boyunca sürdüğü bildirilmiştir. AF gibi açık kalp cerrahisi sonrası görülür; yine pulmoner hastalık, tirotoksikoz, mitral/triküspit kapak hastalığı gibi herhangi bir nedenle atrial genişleme, sinüs nod disfonksiyonu gibi AF ile ilişkili durumlarda da sık görülür.

Atrial flutterde tromboembolik olayların insidansını gösteren prospektif veri yoktur. Ancak, retrospektif veriler tromboembolik olay insidansının arttığını öne sürmektedir. Yeni kılavuzlar kardiyoversiyon da dahil antikoagülasyonun atrial fibrilasyondakine benzer olarak uygulanmasını önermektedir.

### 2.3.4. Hiperkoagülasyon olguları

Trombofili (Hiperkoagülasyon) tromboza eğilim yaratan tabloları tanımlamakta kullanılan bir terimdir. Tromboz gelişimi multifaktöriyeldir. Çok sayıda edinsel (Şekil 3) ve kalıtsal faktörün (Şekil 4) değişik mekanizmalarla tromboz oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Arteriyel ve venöz sistemde trombüs formasyonunun farklı olması, bu iki sistemde farklı etyolojilerin rol oynadığını düşündürmektedir. Arteriyel sistemde endotel hasarı ve trombositlerin fonksiyonel bozukluklarının önemli rol oynadığı, venöz sistemde ise daha çok staz ve pıhtılaşma sistemine ait bozuklukların tromboz gelişimine neden olduğu bilinmektedir<sup>18</sup>. Şimdiye kadar tanımlanan kalıtsal trombofilik sendromların büyük bir kısmında sadece venöz tromboz eğiliminin olması dikkat çekicidir. Edinsel ve kalıtsal tromboflebi nedenleri aşağıda belirtilmiştir;

Arteriyel tromboz nedenleri	Venöz tromboz nedenleri
İleri yaş	İleri yaş
Aterokleroz	Genel cerrahi girişim
Sigara içme	Ortopedik cerrahi girişim
Hipertansiyon	Travma
Diabetes Mellitus	İmmobilizasyon
Antifosfolipid sendromu	Antifosfolipid sendromu
LDL kolesterol yüksekliği	Konjestif kalp yetersizliği
Hipertrigliseridemi	Nefrotik sendrom
Sol kalp yetersizliği	Obezite
Atrial fibrilasyon	Malignite
Oral kontraseptif kullanımı	Varisler
Östrojen kullanımı	Gebelik
Lipoprotein yüksekliği	Postpartum dönem
Polistemi	Oral kontraseptif kullanımı
Hiperviskozite	Östrojen kullanımı
Lökostazis	Behçet hastalığı
Trombotik trombositopenik purpura	
Vaskülit sendromları	

Şekil 3. Edinsel trombofili nedenleri

Bozukluk	Toplumdaki sıklığı	Trombozlu hastalardaki sıklığı(&)
Antitrombin eksikliği	0.02	1
Protein C eksikliği	0.2	3
Protein S eksikliği	0,1	1-2
APC direnci/FV Leiden mutasyonu	3-6	20
Hiperhomosisteinemi	5-10	10-25
Protrombin 20210 alleli	1-2	6
FVIII yüksekliği	11	25

**Şekil 4.** Kalıtsal trombofili nedenleri

Kalıtsal trombofili; Trombotik olayların ailesel olabileceği 20. yüzyılın başında dikkati çektiği halde, pıhtılaşma sistemi konusundaki bilgilerin netleşmesi ile ancak 1960'ların sonunda kalıtsal trombofililer aydınlatılmaya başlanmıştır. 1965'de antitrombin eksikliği, 1981'de protein C eksikliği ve 1984'de protein S eksiklikleri tanımlanmıştır. Bu üç eksiklik, kalıtsal trombofililerin sadece %15'ini oluşturur<sup>19,20</sup>. 1993'de APC direnci<sup>21</sup> ve 1994'de Faktör V Leiden mutasyonunu tanımlamaları trombofilili ailelerin %50'sinde, trombozlu hastaların ise %20'sinde etyolojinin aydınlatılmasını sağlamıştır<sup>22</sup>. Yine 1994'de hiperhomosisteineminin<sup>23</sup>, 1996'da protrombin geninde bir mutasyonun (protrombin 20210 alleli) kalıtsal trombofiliye yol açtığı gösterilmiştir<sup>24</sup>. Bunlar dışında her geçen gün kalıtsal trombofiliye neden olduğu iddia edilen bozukluklar tanımlanmaktadır. Bununla beraber günümüzde hala kalıtsal trombofili düşünülen vakaların %40-60'ında tüm incelemelere rağmen nedeni ortaya koymak mümkün olamamaktadır. Kalıtsal trombofili nedenleri Şekil2.4'de özetlenmektedir. Kalıtsal trombofili nedenlerini genetik olarak taşıyan bireylerde tromboz riski artmakla birlikte, yaşamları boyunca hiç bir trombotik atak geçirmemeleri de mümkündür veya bu kişilerde tekrarlayan trombotik ataklar arasında uzun sürenasemptomatik dönemler olabilmektedir. Bu durum, tek başına kalıtsal nedenlerin yeterli olmadığını, tromboz gelişiminde bazı edinsel faktörlerin katkısı olduğunu göstermektedir. Kalıtsal trombofili tanısı için yapılacak testler oldukça zahmetli ve pahalıdır. Uygun testler kullanılmazsa yanıltıcı sonuçlar elde edilebileceğinden titizlikle seçilmelidir.

Antikoagülasyon kullanımı bu hastalarda bir tedavi seçeneğidir. Ancak antikoagülasyon süresi klinik trombozun tipine ve yerleşimine göre belirlenir. Trombozu olmayan hastalarda antikoagülasyon süresi çok belirli değildir, ama ilk bir ay içinde yüksek tromboz insidansı olduğundan kontrendikasyon yoksa antikoagülasyona en az bir ay devam edilmelidir.

### **2.3.5. Venöz ve arteriyel tromboembolizm**

Trombofili hemostatik mekanizmalardaki bozukluk olup trombozise eğilim olarak tanımlanır. Herediter ve akiz nedenli olabilir. Tüm tromboz olaylarının yaklaşık %40'ında herediter trombofililer sorumlu tutulmaktadır. Tromboembolik olgularda en sık görülen herediter bozukluk faktör V Leiden mutasyonudur. Sık görülen diğer kalıtsal risk faktörleri ise protrombin G20210A mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, hiperhomosistinemi'dir. Kalıtsal trombofilisi olan hastalar venöz tromboza yatkındır. Oysaki edinsel bozukluğu olan hastalarda arteriyel ve venöz pıhtının her ikisi de görülebilir.

#### **2.3.5.1. Venöz Tromboembolizm**

Venöz tromboembolizm (VTE), tamamına yakını bacak venlerinde olmak üzere venlerde gelişen trombüslerle, bunlardan kopan parçaların pulmoner arter ve onun vasküler dallarında yarattığı tıkanıklık ve kan akımındaki kesintileri ifade etmektedir. Pulmoner tromboemboli (PTE), sadece pulmoner vasküler yataktaki bölümüdür. Bacak derin venlerindeki trombozlar derin ven trombozu (DVT) olarak adlandırılır.

VTE'nin çok büyük oranda bacak proksimal derin venlerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu durumda bacak venlerinde staz yaratan, akımı yavaşlatabilecek nedenlerin tamamı DVT için risktir. Bu risk faktörleri şekil 5'de verilmiştir.

#### DVT için risk faktörleri

##### A. Cerrahi girişimler

-Özellikle kalça ve diz protezi uygulamaları

-Uzun anestezi süresi

##### B. İmmobilizasyon nedenleri

-Yatağa bağımlılık yaratan hastalıklar

-Hareketi engelleyen hastalıklar

##### C. Kardiyorespiratuar hastalıklar

##### D. Kırıklar, yanıklar

##### E. Yoğun bakımda yatma

##### F. İleri yaş

##### G. Obezite,minör cerrahi,travmalar

##### H. Çeşitli nedenlerle üç gün ya da daha fazla yatakta kalma

**Şekil 5.** DVT için risk faktörleri

Bu risk faktörleri VTE tanısı düşünülen hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır. Obezite ve sürekli oturularak bacakları hareket ettirmeden yapılan işler, uzamış seyahat, çeşitli nedenlerle üç gün ya da daha uzun süre yatakta kalma, minör cerrahi ve zedelenme gibi minör nedenlerin tromboz riskini üç kat arttırdığı kabul edildiğinde yukarıdaki risk faktörlerinin önemi daha iyi anlaşılabilir<sup>25,26</sup>.

PTE, çabuk veya ani gelişen ölüm nedenleri arasındadır. Tanısı zor bir hastalıktır. Örnek olarak, PTE ön tanısıyla kaybedilen hastaların otopsilerinde farklı nedenler saptanabilmesi verilebilir<sup>27</sup>. Hastalığın sadece doğal seyri değil, tedavisi de ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Hastalık akut ya da kronik olabilir. Yüksek oranda rekürrense sahiptir. Hastalığın önemli diğer komplikasyonları, yaklaşık %4 dolaylarında gelişebilen tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve semptomatik DVT'ye bağlı yaklaşık %20-50 dolaylarında gelişebilen postflebitik sendromdur. Her iki komplikasyon ciddi morbidite, ilk komplikasyon ise ciddi mortalite nedenidir.

VTE tedavisi antikoagülan ajanlarla, trombolitik ajanlarla ve diğer yöntemlerle yapılabilir. Tromboprolaksi tüm hospitalize edilen hastalara uygulanmalıdır. En yüksek riskli olduğu düşünülen bireyler 40 yaşın üstündekiler, immobilize olan veya altta yatan medikal durumları olan hastalar, travma geçirenler veya yakın zamanda



cerrahi geçirmiş olanlardır. Uygun antikoagülasyon profilaksisi için heparin, warfarin ve yakın zamanda kalça ve diz replasman cerrahisi sonrası VTE profilaksisi için onaylanan rivaroksaban kullanılmaktadır<sup>14</sup>.

### **2.3.5.2. Arteriyel Tromboembolizm**

Periferik arterlerin akut oklüzyonları yeterli kollateral akım yoksa ekstremiteleri tehdit eden ciddi iskemiye neden olur. Bu hastalarda arteriyel akımın acil revaskülarizasyonu gerekir. Akut arter trombozlarının geleneksel tedavisi cerrahidir. Ancak gelişen tekniklere rağmen cerrahi tedavinin mortalite ve morbiditesi halen yüksektir. Trombolitik tedavi akut bacak iskemisine neden olan nativ arter ve greft trombozlarında uzun yıllardır kullanılmakta olan etkinliği kanıtlanmış cerrahiye alternatif nispeten daha güvenli bir tedavi yöntemidir<sup>28</sup>. Akut arteriyel trombozlarda kullanılan endovasküler teknikler; kateter aracılı trombolitik infüzyonu (farmakolojik tromboliz), kateter aracılı trombüs aspirasyonu, mekanik trombektomi, mekanik trombektomiyle birlikte trombolitik infüzyonu (farmakomekanik tromboliz) ve bunların kombinasyonunu içerir.

### **2.3.6. Serebrovasküler hastalıklar**

Serebrovasküler atak geçiren hastalar nörovasküler problemlere her zaman daha yatkındırlar. Bu hastalar trombüs riskinden dolayı genellikle antikoagülan kullanırlar. Ek olarak eğer hipertansiyon da görülüyorsa kan basıncını düşürücü ajanlar da kullanılır. Bu hastalarda cerrahi işlem gerekiyorsa hipertansif durum kontrol altına alınana kadar işlemler ertelenir. Kontrol altında ise temel nörolojik durumu preoperatif olarak değerlendirilir. Hastalara ilaç kullanılmadan anksiyete düşürücü protokol uygulanır ve vital bulgular dikkatlice monitörize edilir. Eğer farmakolojik sedasyon gerekli ise düşük konsantrasyonlarda nitroz oksid sedasyonu tercih edilebilir.

## **2.4. Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörleri**

Hemostazın kontrolünde, fibrinolizisin fizyolojik işlevine ek olarak diğer inhibitörler kritik rol oynar. Koagülasyonun doğal inhibitörleri; antitrombin,  $\alpha 2$  antiplazmin,  $\alpha 2$  - makroglubulin, C1 inhibitör,  $\alpha 1$  antitripsindir. Antitrombin (AT), prokoagülan olan trombin, FIXa, FXa ve FXIa'yı nötralize eder. Doku faktörü yolağı

inhibitörü (TFP1), FXa/FVIIa/doku faktörü kompleksinin inaktivasyonundan sorumludur. K vitaminine bağımlı proteinler olan protein C ve onun kofaktörü protein S, aktive edilmiş FV ve FVIII'i inhibe ederek hemostazın kontrolünde önemli rol oynar. Trombin, kapiller endotel hücrelerindeki trombomoduline bağlanarak trombinin prokoagülan aktivitesi nötralize edilir ve protein C aktive olur. Aktive protein C, serbest protein S ve fosfolipidlerin katkısıyla çok hızlı bir şekilde FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Böylece trombin oluşumu engellenir<sup>29,30</sup>.

## 2.5. Koagülasyon testleri

Öyküsünde ve fizik muayenesinde kanama yönünden anormallik bulunan hastalarda, koagülasyon testlerinin bozuk olarak saptanması büyük bir olasılıktır. Ancak laboratuvar yanılığını önlemek amacıyla anormal olarak saptanan koagülasyon testlerinin tekrarı da zorunludur. Anormal olarak saptanan bazı testler, klinikte her zaman bir anlam içermeyebilir. Örneğin; Faktör XII, Prekalikrein(PK) ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) eksikliği olan hastalarda bu faktörlerin eksiklikleri, aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzamaya neden olmasına karşın, klinik olarak kanama görülmez ve bu durum sadece biyokimyasal bir bozukluk olarak nitelendirilir<sup>31, 32</sup>. Bu hastalara eğer herhangi bir cerrahi girişim planlanıyor ise ertelenmemeli ve cerrahi girişim öncesi, taze donmuş plazma ve kriyoglobulinler de verilmemelidir. Böyle koşullarda, cerrah ile iyi bir iletişim kurularak kendilerine gerekli bilgi ve destek verilmelidir.

Koagülasyon tarama testleri; dolaşımdaki trombositler ve koagülasyon yolları gibi hemostazın değişik bileşenlerini incelemede yardımcı olur. En önemli tarama testleri arasında, trombosit sayımı, protrombin zamanı (PZ), aPTT ve trombin zamanı (TT) vardır. Eğer bu testlerde herhangi bir anormallik varsa, daha spesifik testlere geçilerek, bozukluğun nerede olduğunu saptamak gerekir. Fibrin yıkım ürünlerinin saptanması ise in-vivo olarak fibrinolizisin oluştuğunu gösterir.

Koagülasyon testlerinin doğru bir şekilde yorumlanabilmesi için, kanın önce koagülasyon testlerine uygun bir tüpe alınması ve antikoagülan/kan oranının doğru olması gerekmektedir. Koagülasyon testleri için tam kan genelde %3,2'lik sodyum sitratlı tüplere alınır. Antikoagülan/kan oranı, normalde bir kısım antikoagülan ve dokuz kısım tam kan(1:9) şeklindedir. Ancak bu oran bazı koşullarda değişebilir. Örneğin

polisitemide ( $Htc > 55$ ), plazma düzeyi azaldığından, normal tüplerdeki sitrat oranı göreceli olarak azaltılmalıdır (0,5/9). Bu duruma dikkat edilmediğinde, bu hastaların pıhtılaşma zamanlarında yalancı bir uzama görülebilir. Eğer vakumlu tüpler kullanılıyorsa, erişkinler için kullanılan 5 mL'lik tüpün % 60-80'i, pediatrik hastalar için kullanılan 2,5-2,7 mL'lik tüplerin ise % 90'ı kan ile doldurulmalıdır. Buna dikkat edilmemesi durumlarında ise, pıhtılaşma zamanlarında yalancı bir uzamanın görülmesi kaçınılmaz olacaktır<sup>33</sup>. Koagülasyon testleri için kan intravenöz sıvının verildiği taraftan alınmamalı, zor alınan kan örnekleri de laboratuvara yollanmamalıdır. Heparinize santral venöz kateterlerden alınan kan örnekleri koagülasyon için kullanılmamalı ancak zorunlu ise mutlaka çift enjektör tekniği kullanılmalı ve birinci enjektördeki kan örneği atılmalıdır. Antikoagülanlı tüpe kan alınır alınmaz, tüp yavaşça aşağı ve yukarıya çevrilerek iyi bir kan-antikoagülasyon karışımı sağlanmalıdır. Alınan kan örnekleri eğer oda ısısında ( $22-24^{\circ}C$ ) saklandıysa 2 saat içinde, buzdolabında ( $2-4^{\circ}C$ ) saklandı ise de 4 saat içinde çalışılmalıdır.

**Protrombin zamanı (PZ):** Bu test, sitratlı plazmaya tekrar kalsiyum eklenerek ve ortama tromboplastin (doku faktörü) ilavesi ile yapılır. Genelde, ekstremsel ve ana yoldaki bozuklukları taramada kullanılan bir testtir. Bunlar arasında faktör VII, X, V, II (protrombin) ve fibrinojeni (I) sayabiliriz. Protrombin zamanının yardımcı olduğu durumlar aşağıdaki gibi özetlenebilir;

1. K vitamini eksikliği
2. Karaciğer hastalıkları
3. Yaygın damar içi pıhtılaşması(YDP)
4. Warfarin izleminde

PZ, mutlaka hasta ve normal kan örneklerinde çalışılmalıdır. Bu, laboratuvarlar arasındaki görülen farklı okuma değerlerini ortadan kaldıracağı gibi aşağıda görüldüğü üzere protrombin zamanının değişik şekillerdeki incelenmesine de fırsat verecektir. Normalde; PZ 10-13 saniye arasında değişir. Eğer PZ normalden 3 saniye uzun ve INR 1,5'tan daha fazla ise nedeni mutlaka araştırılmalıdır.

**Uluslararası Normalleştirilmiş Oran [International Normalized Ratio (INR)]:** Bu değer, hastanın protrombin zamanının, kontrol protrombin zamanına

bölündükten sonra, ISI (international sensitivity index)değer kuvvetine yükseltilmesiyle bulunur[ $INR=(PZ_{\text{hasta}} / PZ_{\text{normal}})^{ISI}$  ]. ISI; uluslararası duyarlılık indeksi olarak bilinir. Her üretici firma, ürettiği doku tromboplastinini (faktörünü) Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) yollayarak oradan bir ISI değeri almak zorundadır veya diğer bir deyişle yeni üretilen bu doku tromboplastini, uluslararası olarak standardize edilen plazma örneklerinde kullanılan WHO'daki doku faktörü (genelde tavşan tromboplastini) ile kıyaslanmaktadır. Warfarin alan hastaların değişik laboratuvarlarda ölçülen protrombin zamanları böylelikle standartize edilmiş olmaktadır. Bunu kısaca şu örnekle açıklamak mümkündür. Örneğin;  $PZ_{\text{hasta}} = 24$  saniye,  $PZ_{\text{kontrol}} = 12$  saniye olsun. Hastada, ISI değeri değişik iki doku tromboplastini ile INR saptandığında iki ayrı sonuç ortaya çıkmaktadır. Birinci doku tromboplastinin ISI değeri 1 olsun. Hastadaki  $INR=(24/12)^1 = 2^1 = 2$  olacaktır. Oysaki ISI=2 olan doku tromboplastini kullanıldığında hastadaki  $INR=(24/12)^2 = 2^2 = 4$  olur. Eğer WHO'ya göre standardize edilmiş bir doku tromboplastini kullanılacak olursa laboratuvarlar arası veya ülkeler arası farklılıklar kolaylıkla ortadan kalkacaktır<sup>34</sup>.

**Protrombin zamanı oranı (PZr):** Bu oran, hastanın protrombin zamanının, kontrol protrombin zamanına bölünmesiyle elde edilir[ $PZr=(PZ_{\text{hasta}} / PZ_{\text{kontrol}})$ ]. Yukarıdaki örnek burada da kullanılacak olursa;  $PZr=(24/12)=2$  olacaktır. Bunun anlamı, hastanın protrombin zamanı kontrole kıyasla iki kat daha uzundur veya kanı iki kat daha incedir.

**Protrombin zamanı indeksi (PZİ):** Bu oran, normal protrombin zamanının, hastanın protrombin zamanına bölünmesi ve bu değer 100 ile çarpılmasıyla elde edilir. [ $PZİ=(PZ_{\text{kontrol}} / PZ_{\text{hasta}}) \times 100$ ]. Yukarıdaki örneği burada tekrar kullanacak olursak;  $PZİ=(12/24) \times 100 = 0.5 \times 100 = 50$ . Bunun anlamı, hastanın protrombin zamanı kontrole kıyasla %50 daha uzun veya kanı %50 daha incedir.

**Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı (aPTZ):** Bu test, sitratlı plazmaya tekrar kalsiyum eklenerek ve ortama doku faktörü içermeyen tromboplastin (parsiyel tromboplastin) ve negatif yüklü bir madde (ör. Selit, kaolin, silika) ekleyerek yapılır. Bu ortam kontakt faktör aktivasyonuna neden olarak pıhtılaşmayı intrinsek yoldan başlatır. Bu test genelde intrinsek ve ana yoldaki anormallikleri taramada kullanılır. Bunlar arasında aşağıdaki testleri sayabiliriz:

1. Prekalikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK)
2. Faktör XII, XI, IX, VIII, X ve V
3. Protrombin (II) ve fibrinojen (I)

aPTZ; Faktör VII ve XIII eksiklikleri dışında tüm diğer koagülasyon faktörlerinin eksikliğini ölçen bir testtir. Normal aPTZ değeri, bu yollardaki koagülasyon faktörlerinin en azından %30 düzeyinde olduğunu gösterir. Heparin aPTZ'yi uzattığından, heparin tedavisi gören kimselerde onu monitorize etmede de kullanılmaktadır. Terapötik değerler, aPTZ'nin orijinal değerinden 1,5-2,5 kat artmasıyla anlaşılır. Bu düzeydeki antikoagülasyon, kan heparin düzeyini protamin sülfat yöntemiyle 0,2-0,4 ünite/mL'ye ve kromojenik anti-Xa yöntemi ile de 0,3-0,7 ünite/mL'ye yükseltir. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH), aPTZ'yi uzatmaz ancak kandaki varlıkları anti-Xa aktivitesi ile gösterilebilir. aPTZ'yi uzatan diğer bir durum ise kandaki inhibitörlerdir. Bunlar spesifik olabildiği gibi (ör. Faktör VIII inhibitörleri), non-spesifik de olabilirler (ör. Lupus antikoagulanları ve/veya antifosfolipid antikorları). aPTZ'nin normal sınırları genelde 28-34 saniye arasında değişmektedir. aPTZ yöntemleri, INR'de olduğu gibi standardize edilmediğinden değişik reaktif ve aletler kullanıldığında test sonuçlarında farklılıklar görülebilir<sup>35</sup>.

**Trombin zamanı (TZ):** Bu test, pıhtılaşma sisteminin son basamağındaki fibrinojenin, fibrine dönüşüm süresini ölçer. Testin ölçümü, sitratlı plazmanın, sığır veya insan trombini kullanılarak tekrar kalsifiye edilmesi ile yapılır<sup>36</sup>. Trombin zamanının uzadığı durumlar ise aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Heparin ve direkt trombin inhibitörlerinin (Dabigatran, Lepirudin, Argatroban) kullanımını
2. Hipofibrinojenemi (<100 mg/dL), disfibrinojenemi, hiperfibrinojenemi (> 400 mg/dL)
3. Trombin inhibitörleri (testte insan trombini kullanılırsa uzama saptanmayabilir)
4. Fibrin polimerizasyonunun inhibitörleri (fibrin yıkım ürünlerinin varlığı, paraproteinler, amiloid, dekstran)

## **2.6. Kanama Hastalıkları ve Koagülopatiler**

### **2.6.1. Kanama Hastalıkları**

#### **2.6.1.1. İmmün Trombositopeniler**

Trombosit otoantikörlerine bağlı periferik kanda trombositlerin yıkılmasına bağlı meydana gelen trombositopenilerdir. Hastaların eritrosit ve lökosit sayıları normaldir. Trombositlerin yıkımı dalak ve karaciğerdeki makrofajlarda olur.

Akut tipi genellikle çocuklarda viral enfeksiyon sonrası oluşur. Kronik tipi genellikle genç erişkinlerde ve kadınlarda sık görülür. Klinik belirtiler cilt ve mukoza kanamaları ile başlar. Deri ve mukozalarda peteşi, purpura bazende ekimozlar mevcuttur.

Kan sayımlarında trombositopeni tespit edilir. Eritrosit ve lökositlerle ilgili anormallik bulunmaz. Trombosit sayısı çok düşük olsa bile trombosit fonksiyonları sağlıklı olduğu için göz veya beyin içine olan kanamalar nadirdir. Kemik iliği aspirasyonunda bol megakaryosit görülür.

Tedavisi trombosit sayısı ve kanama bulgularına göre düzenlenir. Trombosit sayısı 30000/ml altında olan veya kanaması olan hastalara tedavi başlanır. İlk tedavi genellikle steroidlerdir. Dalaktaki makrofajlarda trombositlerin yıkımını ve otoantikör üretimini baskılayarak etki gösterir.

#### **2.6.1.2. Glanzman Hastalığı**

Glanzman trombositopenisi trombosit agregasyonunda rolü olan glikoprotein IIb/IIIa eksikliğidir. Birçok farklı moleküler biyolojik anomalileri tanımlanmıştır. Kalıtsal ve otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Trombosit sayısı normal olmasına rağmen trombosit fonksiyonları bozuktur. Hastalar genellikle mukoza ve cilt kanamalarına bağlı şikayetlerle hastaneye başvururlar. En sık görülen kanamalar burun ve dişeti kanamalarıdır. Laboratuvar testlerinde; trombosit sayısı normal kanama zamanı uzun, pıhtı retraksiyonu azalmış veya yoktur. Tedavide hastaların özellikle antiagregan ilaçları kesinlikle kullanılmaları önerilir. Sürekli kanamalara bağlı gelişen anemilerde uygun tedavi, ağız içi kanamalarında kompresyon, antifibrinolitik tedavi uygulanabilir

(transamin ile lokal ve sistemik tedavi). Ciddi ve hayatı tehdit eden kanamalarda trombosit süspansiyonları transfüze edilir.

### **2.6.1.3. Heparine Bağlı Trombositopeni**

Heparin tedavisi verilen hastalarda ilaca bağlı veya immün mekanizmalarla meydana gelen trombositopenilerdir. İki tipi vardır. Tip 2'de kanamadan ziyade tromboz meydana gelir.

Tip-1: Hastaların çoğunu oluşturur. İmmün sistem dışı mekanizmalarla meydana gelir. Trombositler retiküloendotelyal sistem (RES) sistemi tarafından dolaşımdan kaldırılır. Genellikle tedavinin ilk 3-4 gününde meydana gelir. Trombosit sayısı genellikle  $>100000/ml$  olup, klinik olarak kanamaya neden olmaz. İlaç devam edilse bile kanamaya neden olmaz. İlaç devam edilse bile klinik önemi yoktur. Kendiliğinden düzelebilir. Heparinin kesilmesine gerek yoktur.

Tip-2: Klasik heparin tedavisi alanlarda %3-5, fraksiyone heparin kullananlarda daha az meydana gelir. Heparinin bağlandığı platelet faktör 4 ile kompleksine karşı meydana gelen IgG tipi antikorlarla oluşur. Meydana gelen antikorlar hem trombositleri aktive eder, hem de endoteli zedeler. Bu iki mekanizmanın ortak etkileri sonucu tromboz meydana gelir. Genellikle, tedavinin 5-14 günleri arasında meydana gelir. Hastalarda doz ile ilişkisine bağlı olmakla birlikte, tüm dozlarda ve heparin tiplerinde gelişebileceği unutulmamalıdır. Hastalarda derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard infarktüsü, cilt nekrozu meydana gelebilir.

Tip 1 tedavi gerektirmez. Hatta heparin tedavisine devam edilebilir. Tip 2 için ilkönce heparin tedavisi kesilmelidir. Tedavi kesilmesine rağmen tromboz geliştiği için hastanın yine antikoagülan tedavisine ihtiyaç vardır.

### **2.6.1.4. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)**

TTP; mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterizedir. Hastalığın kliniğine genellikle ateş, nörolojik ve böbrek bozuklukları eşlik eder. Hastalığın bulgularının temelinde tromboz yatar. Terminal arteriyoller ve kapiller dolaşımda trombosit ve von Willebrand faktörden zengin mikrotrombüsler, serebral ve böbrek başta olmak üzere birçok organ ve dokuda iskemiye neden olur. Başlangıçta ateş, trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi, nörolojik ve böbrek bozukluğu

ile tanı konulurken, artık trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi varlığı yeterli olmaktadır.

#### **2.6.1.5. Von Willebrand Hastalığı**

Primer hemostazın en sık rastlanan hastalığıdır. Toplumda sıklığı % 1-2 olmasına rağmen, klinik olarak belirti veren hasta sayısı bu oranlardan düşüktür. Hastaların çoğunluğuna klinik olarak asemptomatik olduğu için tanı konulamaz. Klinik ve laboratuvar olarak heterojen bir hastalıktır.

Primer hemostatik defekte bağlı sıklıkla cilt ve mukoza kanamaları görülür. Hastalarda burun, dişeti, deri kanamaları meydana gelir. Kanamaları tipi ve şiddeti hastadan hastaya değişir. Hastalarda kanamalar eklem ve kas içine olabilir.

Hastaların birçoğunda tedavi olarak desmopressin uygulanır. Desmopressin endotelden von Willebrand faktör salınmasına neden olur. Ucuz, güvenli ve enfeksiyon riski yoktur. Subkutan ve intravenöz uygulanır.

#### **2.6.1.6. Hemofili**

Kan pıhtılaşmasının koagülasyon aşamasında rolü olan FVIII ve FIX'un kalıtsal olarak eksikliği, yokluğu, disfonksiyonuna bağlı hastalıklardır. X kromozomuna bağlı resesif geçişlidir. Görülme sıklığı milyonda 80-110 arasındadır. FVIII ve FIX eksikliğinin klinik bulguları aynı olmasına rağmen tedavisi farklılıklar gösterir. FVIII eksikliği Hemofili A, FIX eksikliği Hemofili B olarak bilinir. Tüm hemofili hastalarının %80'ini Hemofili A oluşturur. Klinik seyirleri belirgin olduğu için pratik hekimlikte hemofili hastaları daha sık görülür. Hastaların %70'inde ailevi geçiş görülürken, diğerleri X kromozomundaki spontan mutasyonlar sonucu gelişir. Hastaların hemen hepsi erkektir. Kadınlar taşıyıcıdır. Kanamaların şiddeti FVIII ve FIX seviyelerine bağlıdır. Trombosit bozukluklarına bağlı hastalıklardan farklı olarak eklem ve kas içine kanamalar hemofili için tipiktir. Ayrıca deri altına ve yumuşak doku içine olan kanamalarda sıklıkla görülür. Eklem içine olan kanamalar tekrarlayıcı olup, sıklıkla hep aynı eklemden gelişir. Hastalıkta kanama semptomlarının şiddeti faktör seviyelerinin eksikliğine göre hafiften ağıra kadar değişir.

Hastalarda aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamış bulunurken, trombosit sayısı, morfolojisi, kanama zamanı, fibrinojen düzeyi ve protrombin zamanı normaldir.



Travmalarda ve cerrahi işlemlerden sonra özellikle sünnet sonrası ortaya çıkan kanamalar hemofiliğin tipiktir. Hemofili kanamalarının en büyük özelliği tamponlarla durmayıp, taze donmuş plazma veya faktör replasmanı ile durmasıdır. Özellikle çocukluk çağında eklem içine olan kanamalar karakteristik olup, hemofili tanısı için yol göstericidir.

Hemofili tedavisinde esas olan yaklaşım eksik olan faktörün yerine konmasıdır. Günümüzde hemofili tedavisi sadece kanamaların tedavisi değildir. Kanamalara bağlı gelişebilecek komplikasyonlarında önlenmesidir. Hastaların sosyal ve fiziksel rehabilitasyonu konularında da yardımcı olunmalıdır<sup>37</sup>.

### 2.6.2. Koagülopatiler

Sağlıklı bir bireyde koagülasyonu oluşturan prokoagülan maddeler ve koagülasyonu ortadan kaldıran antikoagülan maddeler denge halindedir ve antikoagülanlar daha baskındır<sup>38</sup>.

Öyküsünde kanama ile ilgili problemi olmayan sağlıklı bireylerde genellikle postoperatif sorun yaşanmazken, doğumsal veya edinilmiş kanama pıhtılaşma bozukluklarında beklenenden fazla kanama görülebileceği için önlem alınması gerekmektedir.

Kanama öyküsü bulunan veya kanama problemi ile karşılaşılacak hastalarda, Protrombin zamanı (PT) ekstrinsek faktörleri (I, II, V, VII, X), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) da intrinsek faktörleri test etmek için incelenmelidir. Test sonuçları farklı laboratuvar yöntemlerine göre değişkenlik gösterebilmektedir ancak çoğunlukla;

Trombosit Sayısı → 140,000 – 440,000 /ml, Kanama zamanı → 1- 9 dak<sup>1</sup> (Ivy ve Duke metoduna göre 1– 4 dak.)<sup>25,39</sup>, PT → 11- 13 sn'dir.

Test edilerek faktör II, V, VII, X ve fibrinojen ölçülür<sup>25</sup>. İntrensek yol ve faktör X aktivitesi için protrombin zamanı test edilir<sup>40</sup>.

PTT → 39 sn'nin altındadır. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) → 32 – 46 sn International Normalized Ratio (INR) → 11, Pıhtılaşma Zamanı → 5- 11 dakika (Ivy ve Duke metoduna göre ) (Bürker Metoduna göre 4- 7 dak.)<sup>39</sup> (Lee White metoduna göre 6- 7 dak.)<sup>40</sup>

INR, protrombin zamanının normalleştirilmesi için geliştirilmiş bir değerdir. Ölçümün eşitliğine göre INR, uluslararası duyarlılık indeksine göre (International

Sensitivity Index = ISI) ölçülen protrombin zamanının, normal değerin ortalamasına bölünmesiyle elde edilen değerdir.

INR antikoagülasyon tedavisinin standart ölçüm değeridir. Terapötik değer, çoğu klinik durumda ve yapay kapak protezi taşıyanlarda 2 – 3 arasındadır. Mekanik kapak protezi taşıyan yüksek risk grubunda ise 2,5 – 3,5 arasında tutulmaya çalışılır<sup>41</sup>.

Pıhtılaşma zamanı, pek çok hematolojik hastalığın tanısında yetersiz sonuç verdiği için PT ve aPTT testlerine bakılmalıdır<sup>25</sup>.

## **2.7. Antikoagülan İlaçlar**

Trombotik bozukluğu olan ya da tromboembolizm riski taşıyan hastalarda tedavi amaçlı antikoagülan ilaçlar uygulanmaktadır. Akut trombotik olayların tedavisi heparinizasyondur. Tekrarlayan tromboembolik komplikasyonların gözlemlendiği olgularda ise yaşam boyu profilaksi için oral antikoagülan tedavi gerekmektedir.

Bu grup ilaçlar heparin ve oral antikoagülanlar olarak iki grupta incelenebilir.

### **2.7.1. Heparin**

Heparin, kimyasal yapısı kompleks polisakkarit olan ve yapısında çok sayıda sülfürik asit grupları bulunduran bir maddedir. Bu nedenle güçlü asit özellikleri vardır ve elektriksel olarak negatif yüklü bir bileşiktir. Antikoagülan etkisinin bu özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Heparin'in bağ dokusu mast hücreleri tarafından sentez edildiği ve bu hücrelerde bulunduğu kabul edilmektedir. Doğal heparinin büyük bir kısmı mast hücreleri ve bazofil lokositlerde histamin ile birleşmiş şekilde bulunmaktadır.

Heparin kanama zamanını değiştirmez ancak pıhtılaşma zamanını uzatır. Bu etkisini antitromboplastin aktivitesi ile gösterir<sup>42</sup>.

Antitrombin III (heparin ko-faktör) inaktif haldeyken, heparin etkisiyle aktifleşir ve hemen tüm pıhtılaşma faktörlerini inhibe ederek (özellikle faktör Xa) protrombinin trombine dönüşümünü engeller<sup>43</sup>. Daha yüksek dozlarda trombinin inaktive ederek fibrinojenin fibrine çevrilmesini de engeller. Fibrin stabilize edici faktör olarak da bilinen faktör XIII' ün aktivasyonunu inhibe eder. Heparin fibrinolitik etkili değildir.

Heparin, gastrointestinal sistemde parçalandığından ağız yoluyla kullanılamamaktadır. İntramüsküler (İM) yoldan kullanıldığında emilim yavaş ve

düzensizdir. İM uygulamada kaslar arasında hematoma oluşma riski söz konusudur ve bu uygulama kullanılmamaktadır. En iyi uygulama yolu yan etki olasılığının düşük olması ve ilacı kontrol edebilme kolaylığı nedeniyle intravenöz (İV) yoldur<sup>42</sup>. İV uygulamada etkisi hemen başlar<sup>44</sup> ve doza bağımlı olarak sürer.

Heparin karaciğerdeki heparinaz aracılığıyla hidrolize edilerek etkisiz hale gelmektedir. Kanda heparinaz aktivitesi yoktur. Heparin, heparinaz ile üroheparine dönüşür ve idrarla atılır.

Son 15 yıldır giderek yoğunlaşan çalışmalarla anfraksiyone klasik standart heparinden bir dizi düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) klinik kullanıma uygun ilaç olarak üretilmiştir. Sayıları sürekli artan DMAH grubundan olan heparin moleküllerinin anti-Xa etkileri anti-trombin etkilerine göre daha fazla olduğu için kanama yan etkileri anfraksiyone heparine göre daha seyrek olarak ortaya çıkmaktadır. DMAH, heparinin bağlandığı proteinlerden çoğuna bağlanmadıkları için yukarıda anlatılan farmakokinetik riskleri heparine göre daha düşüktür<sup>45</sup>.

#### **2.7.1.1. Klasik Standart Anfraksiyone Heparin**

Standart heparin moleküllerinin yaklaşık üçte biri esas fonksiyonel pentasakkarid bölgesini içerir. Kalan kısmın antikoagülan etkinliği minimaldir. Anfraksiyone heparin, fibrine bağlanmış durumda olan trombini ve plateletlere bağlanmış durumda olan faktör Xa'yı inaktive edemez. Bu heparinin biyofiziksel bir sınırlılığıdır. Bu kısıtlılık nedeniyle klinik pratikte heparin, yüksek riskli koroner anjiyoplasti, koroner by-pass cerrahisi ve koroner trombolizde tek başına etkin değildir. DMAH grubu ilaçlarda da bu biyofizik kısıtlılık vardır. Hirudin gibi direkt trombin inhibisyonu yapan moleküllerde bu sınırlama yoktur ve klinik açıdan trombin inhibitörlerini heparinlere karşı avantajlı kılar. Heparinin diğer etkileri doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) salınımını artırması, trombosit fonksiyonlarını bozması ve vasküler permeabilityi artırmasıdır<sup>45</sup>.

Standart heparine karşı hastalarda gelişen antikoagülan yanıt çok farklılık gösterebilir. Bu nedenle heparin tedavisi uygulanan her hastada tedaviye başlamadan önce aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve/veya pıhtılaşma zamanı bakılmalı, tedavi süresince de klinik seyir ile birlikte bu parametrelerin monitörizasyonu ile tedavi dinamik bir biçimde titre edilerek yönlendirilmelidir. Heparinin plazma proteinleri,

endotel hücreleri ve plateletlere bağlanma derecesi antikoagülan yanıtı etkiler. Bazı hastalarda terapötik aPTT seviyeleri elde edebilmek için yüksek dozlarda heparin gerekebilmektedir (heparin rezistansı). Tedavinin ilk 24-48 saatlik kısmında yetersiz dozda heparin alanlarda sonraki dönemde trombotik olayın nüks ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle uygulamada geri kalınmamalıdır. Pratikte standart heparinle antikoagülan tedaviye başlarken 5000 veya 10.000 U İV bolus yapılmasını takiben İV sürekli infüzyon şeklinde günde 30.000 U uygulanması önerilir. Hastada varolan trombotik veya hemorajik risk faktörlerine göre başlangıç dozu modifiye edilebilir. Sonraki günler için heparin dozajı aPTT'yi terapötik düzeylerde, örneğin kontrolün iki katı tutacak şekilde ayarlanır. Diğer yandan aPTT ölçümlerinde laboratuvarlar ve koagüloetreler arasında belirgin farklılıklar olduğu için tercihen monitörizasyonun aynı laboratuvarda yapılması uygun olacaktır. aPTT yanıtında diurnal varyasyon olduğu için plazma örneklerinin olabildiğince aynı saatlerde, örneğin sabah aç karnına alınması önerilmektedir. Örnek alımında tüm koagülasyon testlerinde olduğu gibi özenli davranılmalı, aşırı venöz staz uygulanmamalı, mayi giden yoldan kan örneği alınmamalı, özel örnek tüpe önerilen oranlara uygun miktarlarda venöz kan dikkatlice konulmalıdır. Uzun süre beklemiş ve/veya pıhtı oluşmuş tüplerde çalışma yapılmamalıdır. Trombozdan koruyucu dozda (profilaktik) heparin subkütan (SC) olarak günde 2 veya 3 kez 5.000 U uygulamadır. Antitrombotik profilakside bu doz başarıyla uygulanabilmektedir. SC uygulama uzun süreli olursa aPTT'yi uzatabilmektedir<sup>45</sup>.

Heparin kullanılmasının bir dizi komplikasyonları vardır. Komplikasyonlar İV veya SC uygulama sırasında görülebilir. Bunlardan en önemlisi kanamadır. Kanama temelde alta yatan klinik risk faktörlerine bağlıdır. Yaşlılarda, özellikle 65 yaş üstünde ve kadınlarda heparine bağlı kanama komplikasyonunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Heparin kullanımının son derece önemli, ancak az tanınan bir komplikasyonu heparine bağlı olarak gelişip trombositopeni ve arteriyel ve/veya venöz trombozlarla seyreden heparin ilişkili trombositopenik (HIIT) sendromudur. Heparin kullanan hastaların %5-7'sinde değişik klinik ciddiyette ortaya çıkmaktadır. Daha önceden heparin alan hastalarda veya 7 günden uzun süreli uygulamalarda risk daha fazladır. HIIT tanınmadığında heparine devam edilip, hatta trombotik olaylar nedeniyle heparin dozu arttırıldığında vahim durumlarla karşılaşılabilir. Klinik morbidite ve

mortalitesi çok ağır olabilmektedir. Tedavisinde hirudin ve argatroban gibi spesifik trombin inhibitörleri, heparinoid bir antikoagülan ilaç olan danaparoid ve defibrinojenize edici ajan olan ankrod kullanılır. HITT gelişen hastalarda heparin hemen kesilmeli ve yaşam boyu bir daha verilmemelidir. Bu hastalarda DMAH de uygulanmamalıdır. Çapraz reaksiyon verebilirler. Heparinin diğer yan etkileri, özellikle gebelerde osteoporoz, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipoaldosteronizm, hipersensitivite ve allerjik cilt döküntüleridir. DMAH grubu ilaçlarda bu yan etkiler anfraksiyone heparin ile karşılaştırıldığında daha seyrek olarak ortaya çıkmaktadır<sup>45</sup>.

### **2.7.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler**

DMAH grubu ilaçlar, çok büyük olan anfraksiyone heparin molekülünün kimyasal veya enzimatik tekniklerle kontrollü depolimerizasyonu sonucunda elde edilmektedir. Standart heparinin molekül ağırlığı 12000-15000 dalton iken, DMAH'lerin 4000-6500 dalton arasındadır. Değişik DMAH antikoagülanları molekül ağırlıkları, plazma klerensleri, doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) salınım dereceleri, glikozaminoglikan içerikleri ve biyoyararlanımları açısından farklılık arz ederler. Anti Xa/anti IIa aktivite oranı en yüksek olan DMAH (sıklıkla 2/1 ile 4/1 arasındadır) hemorajik yan etkisi en az, antitrombotik aktivitesi en fazla bulunan, yani ideal sınırlarda olan ilaçtır. Plazma proteinlerine standart heparinlere göre daha az bağlanması da farmakokinetik açıdan önemli bir avantajdır. Yarı ömürleri daha uzundur. Günde tek doz uygulama ve hospitalizasyon olmaksızın ayaktan tedavi mümkün olabilmektedir. DMAH'in trombini inhibe etmeleri standart heparine göre çok daha az olduğu için pratikte DMAH kullanımı sırasında pıhtılaşma zamanı veya aPTT gibi laboratuvar testleriyle monitörizasyona gerek yoktur. Bu önemli bir pratik avantajdır. Akademik olarak DMAH uygulanması sırasında hemostatik monitörizasyon istenirse faktör Xa düzeyine bakılarak yapılabilir<sup>46</sup>.

DMAH'ler pratik olarak standart heparinin uygulandığı hemen her alanda denenmektedir. İskemiye bağlı inmede ve unstabil angina gibi arterial trombotik olaylarda da etkinliği gösterilmiştir. Koroner anjiyoplasti sonrası restenoz riskini azaltmada heparinin olduğu gibi DMAH grubu ilaçların da etkinliği yoktur. DMAH preparatlarının farmakolojik profilleri çok heterojen ve değişken olduğundan bu ilaçları birbirleriyle, plasebo ile ve standart heparinle karşılaştırmalarını yapan çalışmaların,

özellikle meta analizlerin yorumlanması güçlük göstermektedir. Bu nedenle ticari olarak çok çeşitli formlarda bulunan, profilaktik ve tedavi dozunda kullanılabilen tinzaparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, klivarin, ardeparin gibi DMAH preparatlarından birinin diğerine üstünlüğünü tarafsız koşullarda iddia edebilmek çok zordur. Bu ilaçlarla trombotik olayın profilaksi ve tedavisinde klinik gidiş genelde benzer paralellikler göstermekle birlikte bazen bireysel farklılıklar gözlenebildiğinden DMAH ile antitrombotik yaklaşımda hastadaki klinik yanıtı göre preparat değişikliği yoluna gidilebilmektedir. DMAH uygulanırken 175 faktör Xa inhibe edici ünite/kg/gün SC gibi standart bir yaklaşım önerilmekle birlikte, kullanılan preparatın farmakokinetik profili ve klinik tabloya göre gereken doz ve uygulama modifikasyonları yapılmalıdır<sup>46</sup>.

DMAH'ın klinik bakımdan üstünlükleri şunlardır:

Antitrombotik etkinlikleri fraksiyonlanmamış heparinlere yakın iken, antihemostatik etkinlikleri azaltılmıştır. Bu olayda antitrombin etkinliklerinin düşük olması ve von Willebrand faktör ile kompleks yapma eğilimlerinin düşük olması rol oynar.

DMAH'lerin plazmadaki serbest fraksiyonlarının konsantrasyonu daha yüksektir ve plazmada daha uzun süre kalırlar bu nedenle cilt altından veya i.v. verildiğinde DMAH'lerin biyoyararlanımı, anfraksiyone heparininkinden yüksektir.

Bu üstünlüklerine karşılık önemli bir sorun, i.v. infüzyonla verilen heparinin aşırı dozu sonucu kanama meydana geldiğinde infüzyonun kesilmesi ile heparin etkisi kısa sürede ortadan kalktığı halde DMAH'ler sadece cilt altına enjekte edildikleri ve etkileri uzun sürdüğü için böyle bir olanak yoktur<sup>47</sup>.

### **2.7.2. Oral Antikoagülanlar**

Tromboembolik hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılırlar. Ucuz olması ve ağızdan kullanılabilmeleri tercih nedenidir. Etki süresi uygulandıktan 24 saat sonra başladığı için acil durumlarda kullanılmazlar. Pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonlarını etkilemezler; ancak üretim basamaklarını bozarak gecikmeye sebep olurlar<sup>42</sup>. İdeal antikoagülan ilaçlarda aranılan özellikler etkilerinin hızlı başlaması, antidotlarının olması, yarı ömürlerinin kısa olması, ilaç ve yiyeceklerle etkileşimlerinin olmaması ve oral kullanılabilir olmalarıdır.

Oral antikoagülanlar ikiye ayrılır;

1. K vitamini antagonisti oral antikoagülanlar.
2. Yeni nesil oral antikoagülanlar diğer bir ifadeyle K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülanlar (KOOA).

### **2.7.2.1. K Vitamini Antagonisti Oral Antikoagülanlar**

Kumarin bileşenleri arasında dikumarol, tromekzan, kumadin, siklokumarol sayılabilir. Bunların arasında en çok kullanılan warfarin olduğu için bu bölümde warfarinden bahsedilecektir.

#### **2.7.2.1.1. Warfarin**

Warfarin dünyada en çok kullanılan oral antikoagülan olup vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerini (II, VII, IX, X) ve vitamin K bağımlı koagulasyon inhibitörlerini (protein C ve S) bloke eder. Uzun süreli oral antikoagulasyon için kullanılan warfarin karaciğerde metabolize olmaktadır. Kişiler arasında tedavi dozuna ait duyarlılık farkı warfarini inaktive eden karaciğerdeki sitokrom P-450 enzimindeki polimorfizme bağlıdır. Birçok ilaçla etkileşime girmesi nedeniyle warfarin alan kişiye bir ilaç eklenmesi ya da çıkarılması durumunda daha sık monitörize edilmelidir<sup>48</sup>. Warfarinin en sık görülen ve en önemli yan etkisi kanamadır. Oral antikoagülan kullanımına bağlı kanama komplikasyonu insidansı literatürde % 0,8 –3,5 arasında değişmektedir. Bu nedenle cerrahi işlem öncesi kanama diatezi açısından gerekli tedbirler alınmalıdır<sup>49</sup>.

Warfarin heparin ile antikoagulasyonun devamında başlanır. Teratojen olması nedeniyle özellikle 6.-12. haftalarda ve kanama riski nedeniyle 36. haftadan sonra warfarin gebelerde önerilmemektedir. Yüksek doz vitamin K ile tedavi edilenler bir hafta kadar warfarine dirençli hale gelebilirler. Uzun süre warfarin tedavisi alanlar diyetteki vitamin K değişikliklerine duyarlıdırlar. Warfarin tedavisinin başlangıç döneminde (3-8 günleri arası) warfarine bağlı deri nekrozu gelişebilir. Warfarinin başlangıç dozu ortalama 5 mg/gün ve yaşlılarda <5 mg/gün olmalıdır. Warfarin ile yükleme dozu gerekli değildir. Warfarin tedavisinin ortalama 4.-5. gününde INR 2,0'ye ulaşır<sup>50</sup>. INR en az 2 gün terapötik aralıkta olana kadar heparin ya da DMA heparinle birlikte verilmelidir. Genellikle derin ven trombozu/pulmoner emboli hastalarında ve beyin-kalp damar tıkanıklığı olanlarda hedeflenen INR değeri 2-3 arasında; atrial

fibrilasyon gibi kalp ritm bozukluğu olanlarda veya kalp kapak hastalığı olanlarda hedeflenen INR değeri 2,5-3,5 arasındadır.

Sistemik olarak kullanılan antikoagülan maddelerden olan warfarin, kan pıhtısı oluşumunu, pıhtı şekillenmesini ve büyümesini engeller. Etki süresi 2 – 6 gün, yarılanma ömrü 37 – 40 saattir. Ağızdan alındığında gastrointestinal sistemden süratle ve tam olarak emilir.

Derin ven trombozu ile pulmoner embolizm profilaksisi ve tedavisi, akut koroner olaylar sonrasında tromboembolik olayların profilaksisi, romatizmal kalp kapak hastalıkları, kalp kapak protezi uygulaması sonrası profilaksi, tromboembolik olay riski olan atrial fibrilasyon olgularında profilaksi ve iskemik serebrovasküler hastalıklarda warfarin tercih edilir<sup>44</sup>.

Warfarin karaciğer üzerinde etki göstererek, protrombin, faktör VII, faktör IX ve faktör X'un sentezini engelleyerek koagülasyonu önler<sup>40</sup>. Protrombin zamanının değerlendirilmesiyle warfarinin etkileri ölçülür<sup>51</sup>. Warfarinin etkisiyle hem protrombin zamanı hem de aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamıştır<sup>44</sup>.

İlk iki gün için başlangıç dozu 5- 10 mg' dır. Bu ilaçların farmakokinetik yanıtlarının çok değişkenlik göstermesi, dozun hastaya göre ayarlanmasını gerektirir. Doz hastaya özel olarak protrombin zamanı ve INR' ye bağlı olarak 2- 10 mg aralığında düzenlenir.

Yaygın kanamalar INR 8,0'in üzerindeyse görülür. Spesifik antidotu fitomenadion (Vit K1), pıhtılaşma faktörleri (II, VII, IX, X) ve taze dondurulmuş plazmadır. Toksisitesi izlendiğinde warfarin tedavisi sonlandırılarak, vit K1 İV 0,5 mg (yavaş injeksiyon) veya ağızdan 5 mg şeklinde uygulanır. Aynı zamanda yoğunlaştırılmış faktör II, VII, IX, X verilir. Titrasyon 50 IU/kg faktör IX olarak hazırlanır (IU=International Unit). Konsantre pıhtılaşma faktörleri hazırda olmadığında, taze dondurulmuş plazma infüzyonu yapılabilir. Sonuç alınmadığı durumda yüksek doz K vitamini önerilmektedir. Etkinin ortaya çıkması için birkaç saat geçmesi gerektiği ve yüksek doz K vitamininin antikoagülan etkiyi en az bir hafta önleyeceği unutulmamalıdır. Tedavi için uygun olan INR değerlerinde kanamalar izleniyorsa doz aşımı dışındaki nedenler araştırılmalıdır<sup>43</sup>.



### **2.7.2.2. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar (YNOA)**

Warfarin ve Heparin 50 yıldan fazladır Amerika'da primer antikoagülan olarak kullanılmaktadır. Dezavantajları ve komplikasyon gelişme riskleri nedeniyle yeni nesil antikoagülanlar üretilmeye çalışılmıştır.

YNOA'lar klinik uygulamalarda yaklaşık 6 yıldır yer almaktadır. Bu ilaçlar oral uygulanabilen, tahmin edilebilir farmakokinetik etkileri bulunan, uygun kullanıldığında güvenli bulunan ve monitörize edilmeye gerek görülmeyen ilaçlardır.

Amerika'da son yıllarda YNOA'ların iki tipi geliştirilmiştir. Bunların arasında direkt trombin inhibitörü (Dabigatran Etxilate) ve faktör Xa inhibitörleri (Rivaroksaban ve Apiksaban) bulunmaktadır.

#### **2.7.2.2.1. Direkt trombin inhibitörleri**

Direkt trombin inhibitörlerinin (DTİ), heparin ve warfarin gibi ajanlara göre çeşitli üstünlükleri olup, bunların arasında hem dolaşımdaki serbest hem de pıhtıya bağlanmış trombinin inhibe etme özellikleri vardır. DTİ'lerin diğer üstünlükleri arasında daha fazla öngörülebilir doz-yanıt antikoagülan etkiye sahip olmaları, trombinin indükte ettiği trombosit kümelenmesini inhibe etmeleri ve immün aracılı trombositopeniye neden olmamaları bulunmaktadır. Heparin ve warfarin trombinin dolaylı inhibitörleridir. DTİ'ler ise etkilerini, heparin kofaktör II veya antitrombin gibi bir kofaktöre gerek duymaksızın trombin molekülü ile doğrudan etkileşerek gösterir. Böylece, trombinin suda çözünür fibrinojeni fibrine çevirme becerisini ve fibrin üreten faktör V, VIII ve IX'un etkinleşmesini inhibe ederler. Trombinin trombositleri de uyarması nedeni ile DTİ'lerin anti-trombosit etkinliği de vardır<sup>52</sup>.

##### **2.7.2.2.1.1. Dabigatran etexilate**

Direkt trombin inhibitörü dabigatran etexilate, ortopedik tromboprofilaksi için güvenli ve etkili bir ajandır. Dabigatran etexilate, düşük molekül ağırlıklı dabigatran ön ilacı olup, reversibl ve spesifik olarak bağlanmış ve bağlanmamış trombinlere bağlanarak inhibisyon yaparlar. Oral alınımında biyoyararlanımı %6,5, yarılanma ömrü ise 12-17 saattir. Plazmada pik seviyesine 2-3 saat arasında ulaşır<sup>53</sup>. %80' i böbreklerden geri kalanı ise safra kesesinden elimine edilir. Orta veya şiddetli renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda düşük klerans ve yüksek plazma konsantrasyonu ortaya

çıkar. Bu nedenle kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlanması yapılması gerekirken, kreatinin kleransı 30ml/dk'nın altında olan hastalarda ilacın kullanımı kontrendikedir<sup>54</sup>. Dabigatran sitokrom p450 tarafından metabolize edilmediği için diğer ilaçlarla etkileşimi azdır<sup>55</sup>.

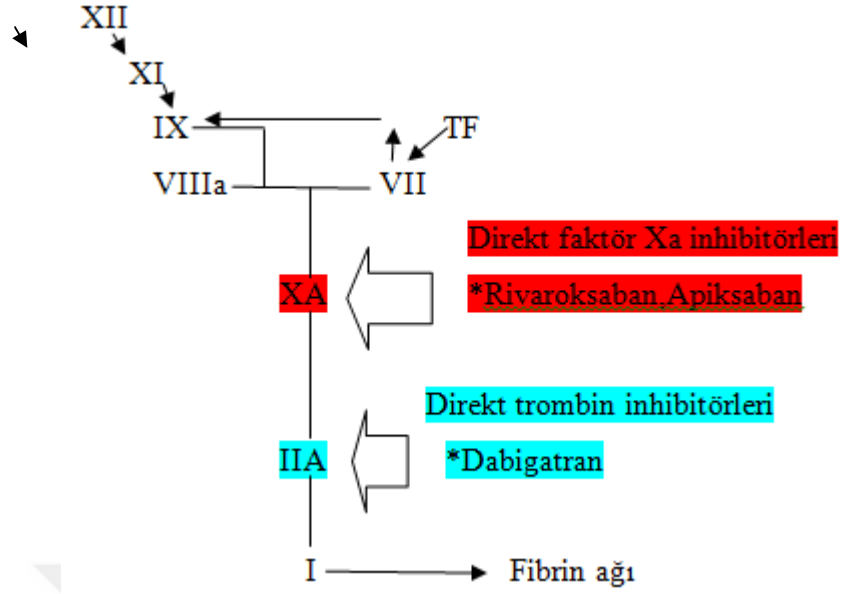
Dabigatranın en büyük avantajları arasında oral alınabilmesi ve tahmin edilebilir farmokinetik ve doz etkileşiminin olması sayılabilir. Düzenli doz uygulamasında rutin antikoagülan etkisini göstermek amacıyla çoğu hastada rutin monitörizasyona ihtiyaç duyulmamaktadır<sup>56</sup>. Ancak kritik organları içeren ciddi kanamalarda (intraserebral kanama v.b.) potansiyel overdoz ihtimali ve acil cerrahi için hastaya yaklaşımı belirleyebilmek adına hasta monitörizasyonuna ihtiyaç duyulabilir.

Dabigatran, trombin mediatörü üzerinde etki göstererek rutin koagülasyon yollarını ve fibrinojenden fibrin oluşumunu engelleyerek etki gösterir<sup>57</sup>.

PT ve INR normal olarak dabigatrandan etkilenmezken, yüksek dozlarda INR yükselebilir<sup>56</sup>. Dabigatranın dozu arttığında aPTT'nin süresi uzar ve dabigatran pik seviyeye ulaştığında aPTT süresi 2 katına çıkarken, 12 saat sonra bu etki 1,5 kat olur<sup>56</sup>. Diğer yandan dabigatran için aPTT süresi haricinde, trombin clotting time (TT) ve dabigatran serum seviyesine de bakılabilir<sup>51</sup>. Dabigatranın kanamaya etkisine bakmak için aPTT süresine bakmak yeterlidir.

#### **2.7.2.2.2. Faktör Xa inhibitörleri**

Faktör Xa inhibitörleri spesifik olarak faktör II (protrombin)'nin aktivitesini katalize ederek faktör Xa'ya bağlanırlar. Bundan dolayı trombin oluşmaz. Direkt faktör Xa inhibitörleri boş ve bağlanmış faktör Xa'ları ve protrombinaz aktivitesini inhibe ederler<sup>58</sup>.



Şekil 6. YNOA etki mekanizması

Oral uygulanan bu ilaçlar rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban, dareksaban ve eribaksabanı içerir. Parenteral olarak ise idrabiotalparinix kullanılmaktadır<sup>59</sup>. Faktör Xa inhibitörleri içerisinde son zamanlarda sadece rivaroksaban için çalışmalar yapılmış olsa da atrial fibrilasyona bağlı diz artroplastisi<sup>60</sup> riski ve tromboembolizm<sup>61</sup> sırasında trombozis gelişebilecek hastalar için Evre 3 klinik çalışmalar apiksabanın geliştirilmesi için ortaya konmuştur.

#### 2.7.2.2.1. Rivaroksaban

Oral uygulanır. Selektif, reverzibl ve direkt etki gösterir. Direkt faktör Xa inhibitörleri Avrupa ülkelerinde, Kanada'da ve bir çok ülkede majör ortopedik cerrahi geçirecek hastalarda pulmoner embolizm ve VTE'den korunmak amaçlı kullanılmaya başlanmıştır<sup>62,63</sup>. Haziran 2011'de rivaroksaban diz ve kalça eklem cerrahisinde DVT gelişmemesi için FDA tarafından kullanımı önerilmiştir<sup>62</sup>. Atrial fibrilasyonu bulunan hastalarda sistemik embolizm ve iskemik felç riskini azaltmak amaçlı gönüllü hastalar üzerinde rivaroksaban ve warfarinin birlikte kullanılmasıyla The ROCKET-AF adı altında büyük klinik çalışma yapılmıştır<sup>63</sup>. FDA'nın 2011'de The ROCKET-AF klinik çalışmasından veri olarak sunduğu raporda atrial fibrilasyonlu hastalarda felç gelişme riskini azaltmak amaçlı rivaroksabanın kullanımı ve geliştirilmesi rapor edilmiştir<sup>64</sup>.

Günde bir kez alınır. Alındıktan 2,5-4 saat sonra plazmada maksimum konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 5,7-9,2 saat arasındadır. Oral biyoyararlanımı %80-%100 arasında olup plazma proteinlerine %92-95 arasında bağlanır<sup>65</sup>. Rivaroksabanın yaklaşık %51'i metabolik olarak ayrışır. Rivaroksabanın inhibisyonu majör cyp enzimleri tarafından gerçekleşmez ama eliminasyonundan önce ilacın üçte ikisi cyp enzimleri tarafından metabolize edilir. Rivaroksaban oral uygulandıktan sonra %66'sı üriner sistem tarafından, %28'i feçes yoluyla vücuttan atılır<sup>52,66</sup>.

Rivaroksabanın minör kanama riski %4-7 arasında, majör kanama riski %1-2 arasında değişirken gastrointestinal sistemde bu oran %1'dir<sup>59</sup>. Rivaroksaban için spesifik reversal ajan veya antidot henüz bulunmamaktadır.

Rivaroksaban çok az oranda PT ve aPTT sürelerini uzatır. Rivaroksabanın antikoagülan etkisini en iyi gösterecek test ise monitörizasyon ile bir anti-faktör Xa testi yapmaktır<sup>67</sup>.

#### **2.7.2.2.2. Apiksaban**

Apiksaban bir diğer direkt etkili oral faktör Xa inhibitörüdür<sup>68,69</sup>. Selektif ve reversibl etkilidir. Boş ve bağlanmış faktör Xa inhibisyonu gerçekleştirir ve antitrombotik aktivite için antitrombin 3'e etki etmez<sup>70,71</sup>. Diz ve eklem cerrahilerinde tromboprofilaksi açısından apiksaban geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ortopedik cerrahide VTE'nin engellenmesi ile ilgili tamamlanmış olan faz III apiksaban çalışmasının sonuçları olumludur. Hastanede yatan hastalarda VTE'nin önlenmesi, VTE tedavisi ve atrial fibrillasyona bağlı inmenin engellenmesi ile ilgili devam eden faz III apiksaban çalışmaları vardır. Hayvan modellerinde arterial ve venöz trombosise bağlı antitrombotik etkiler gösterilmiştir<sup>72,73</sup>.

Apiksaban renal ve non-renal yollarla elimine edilir. Apiksaban hızlı etki ve yüksek biyoyararlanıma sahiptir.

### **2.8. Diş Çekimi ve Antikoagülan Kullanımı**

Minör oral cerrahi girişimlerin tümünde travma, kanama, yara iyileşmesi gibi aşamalar gözlemlendiği içindiğer diş tedavi yöntemlerine kıyasla sistemik hastalıkların varlığı durumunda daha çok dikkat etmek gerekmektedir. Antikoagülan ilaç kullanan

hastalarda oral cerrahi girişimleri takibenileri düzeyde kanama rapor edilmiştir. Bu nedenle, bu hastaların oral cerrahi girişim açısından yönetimi tartışılmaktadır<sup>74</sup>.

Oral antikoagülan almayan kişilerde diş çekilmesiyle bağlantılı kanama riski yaklaşık %1'dir. Antikoagülan kullanan ve oral cerrahi girişim uygulanan hastalarla yapılan çalışmanın sonucunda hastaların %9'unda (89/990) ameliyat sonrası pıhtılaşmanın geciktiği bildirilmiş ve vakaların %3,5'inde kanamalokal tedbirlerle kontrol altına alınamamıştır<sup>75</sup>. Başka bir çalışmada önemsiz kanama insidansının aynı şekilde yüksek olduğu ve bazı vakalarda %50 olduğu rapor edilmiştir<sup>76</sup>. Bununla beraber, oral cerrahi planlanan hastalarda kanama oranlarının yorumlanması ve karşılaştırılması zordur, çünkü farklı prosedürlerdeki oranlar ayrı ayrı analiz edilmezler, ciddi kanamaları tarif etmede kullanılan tanımlar değişiklik gösterir ve cerrah, hemostazı kontrol altına almak için farklı tedaviler kullanabilir.

Antikoagülanlar, genellikle venöz tromboembolizm veya embolizme bağlı felç riski olan hastalarda sık olarak tercih edilen ilaçlardır. Kanama riskini arttıran bu ilaçlar, kanama beklenen diş çekim hastalarında tedavi öncesi ve sonrasında ek önlemlerin alınmasını zorunlu kılmaktadır. Bu hastalarda diş çekimleri ya ertelenmekte ya da ek prosedürler uygulanması gerekmektedir.

Oral antikoagülan kullanan bu hastalarda işlem öncesi warfarinin kesilmesi, warfarin yerine heparin uygulanması gibi birtakım zorluklar karşımıza çıkmaktadır. Uzun dönem oral antikoagülan kullanan hastalarda invaziv girişimler öncesi geçici olarak warfarinin kesilmesi sıklıkla önerilen bir durumdur. Halen bu yaklaşım uygulanmaktadır. Ancak bu durum protetik kalp kapağı, kronik atrial fibrilasyon, VTE'de bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda kanama riski azalmasına rağmen tromboembolizm riski artmaktadır.

Bu nedenle preoperatif olarak hastalar değerlendirilirken; oral antikoagülanların kesilmesinin gerekliliği, ilaç kesildiğinde tromboembolik risk, perioperatif ve postoperatif kanama riski, perioperatif antikoagülan potansiyel yararları değerlendirilerek ilaç devamlılığına ya da kesilmesine karar verilmelidir.

Düşük kanama riskli işlemlerde Kvitamini antagonisti oral antikoagülanların kesilmesi gerekli olmayabilir. Bunlar dental, dermatolojik ve göz ile ilişkili işlemlerdir. İlaç kesilmeden yapılan minör cerrahi işlemlerde (INR<4) lokal hemostatik ajan ve dikkatli yaklaşım kanama riskini azaltmaktadır. Ancak yüksek ve orta derecede

perioperatif kanama beklenen hastalarda uygulanması gereken yöntem farklılık gösterir. Bu hastalarda herhangi bir operasyona alınmadan önce, operasyonun türüne göre INR düzeyini düşürecek şekilde doz azaltılabilir ya da antikoagülan tedavi kesilebilir. Tromboz riski fazla olan hastalarda ise DMAH tedavisine geçilebilir. Bu amaçla:

\*Operasyondan 5 gün önce warfarin kesilir.

\*Operasyondan 3 gün öne DMAH 100U/kg/12 sa başlanır.

\*Operasyondan 12 saat önce DMAH kesilir.

\*Operasyondan 24 saat sonra warfarin başlanır.

\*Yüksek riskli hastalarda operasyondan 24 saat sonra tedaviye DMAH eklenir ve INR>2 olana kadar oral antikoagülan ile birlikte tedaviye devam edilir.

Yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastaların dış çekimi öncesi ilaç kullanımının düzenlenmesi veya kesilmesine yönelik literatürde yeterli bilgi mevcut değildir. Diğer yandan kanama riskinin derecesi ve kreatinin klirensi ilaç rejimi için kullanılan parametrelerden bazılarıdır. Standart kanama beklenen hastalarda kreatinin klirensi %50'den fazla ise cerrahi öncesi bu ilaçlara 24 saat önce, yüksek kanama riski varsa 2-4 gün önceden ara verilmelidir. Kreatinin klirensi %30-50 arasında iken standart kanamalar için en az 48 saat önce, yüksek riskli kanamalarda 4 gün önceden ilaç rejimine ara verilmelidir. Kreatinin klirensi <%30' dan ise standart kanamalar için 2-5 gün, yüksek riskli kanamalar için ise en az 5 gün önceden ilaç rejimine ara verilmelidir<sup>77</sup>.

## **2.9. Lokal Hemostatik Ajanlar**

Geleneksel cerrahi kanama kontrolü yöntemlerine ek olarak, gerektiği durumlarda hemostatik ajanların geniş bir kullanım alanı mevcuttur. Piyasada bulunan ürünlerin her biri kendine özgü özelliklere sahiptir ve bu tür malzemeleri kullanan cerrahların, bunların avantaj ve dezavantajlarına aşina olmaları esastır. Geleneksel olarak kullanılan hemostatik ajanların içinde selüloz bazlı ürünler, fibrin ve sentetik yapıştırıcılar mevcuttur. Son zamanlarda, kitosan ve zeolit gibi yeni ürünlerde hemostatik ajanlara eklenmiştir.

### **2.9.1. Selüloz Bazlı Hemostatikler**

En yaygın kullanılan hemostatik ajanlar, okside selülozdan elde edilir, ABD'de ticari olarak Surgicel<sup>®</sup> ve Nu-Knit<sup>®</sup> (Ethicon, Inc, Cincinnati, Original absorbable hemostat) bulunur. Bu sınıf ajanlar, herhangi bir iç pıhtılaşma bileşeni içermese de, pıhtı oluşumunu uyarmak ve pıhtı organizasyonu için uygun bir üç boyutlu yapı sağlamak üzere tasarlanmıştır. Bu ürünlerin işlevi için, işlevsel bir pıhtılaşma sisteminin bulunması gerekir. Diş çekimi, oral cerrahi ve diğer cerrahi işlemlerde hemostaz amacıyla kullanılmaktadır<sup>78</sup>. Bu selüloz bazlı ürünlerin kullanımı öncesinde, belirgin potansiyel kısıtlamaların bulunduğu düşünülmelidir. Etkin dağıtımları, ıslak ortamlarda dokuya zayıf adezyonları nedeniyle zor olabilir. Sık sık, kanama yerinde yeterli basınç uygulaması da, etkinliklerini kolaylaştırmak için gereklidir. Sağlam bir pıhtılaşma mekanizmasına dayanan bu ürün yelpazesi göz önüne alındığında, koagülopatik hastalara yararları sınırlıdır. Bu nedenlerle, selüloz bazlı ürünler sadece hafif bir kanamanın lokal kontrolünde yardımcı olarak kullanılmalıdır.

Bu lokal hemostatiklerin kullanımı ile ilgili olası lokal komplikasyonlar da değerlendirilmelidir. Lokal kurumaya bağlı sinirler, üreterler ve diğer özel yapıların yaralanması, basınç veya lokal inflamatuvar reaksiyon nedeniyle iskemi değerlendirilmelidir.

### **2.9.2. Fibrin Yapıştırıcılar**

Fibrin yapıştırıcılar, trombin oluşturan ve uygulama yerinde fibrinden zengin bir pıhtı çökeltin, fizyolojik pıhtılaşmanın son adımını taklit eden safinsan ya da sığır fibrinojeni olan biyolojik bir doku yapıştırıcı grubudur. Fibrin bazlı yapıştırıcıların kullanılması hem hayvan hem de insan çalışmalarında incelenmiştir. Piyasada bulunan birçok form (Tisseel<sup>™</sup>, Floseal<sup>™</sup>, Baxter Inc., Deerfield, IL) kaynak bileşenleri ve fiziksel özellikleri ile farklılıklar göstermektedir, bu ürünler, hemofili ve diğer kanama bozukluğu olan insanların yanı sıra, çok çeşitli cerrahi alt dallarında da kullanımı önerilmiştir.

Fibrin yapıştırıcı uygulamasıyla ilgili avantajlar arasında hemostatik etkinliğinin yanında sutur gereksinimini ortadan kaldırması, cerrahi travmanın azalmasına bağlı ödemin azalması, yara bölgesinde gıda birikimine engel olması ve buna bağlı olarak enfeksiyon riskini azaltması sayılmıştır<sup>79</sup>. Fibrin bazlı yapıştırıcıların rolünü tanımlamak

için daha fazla araştırma gerekli olsa da, bu çalışmalar, fibrin bazlı yapıştırıcıların belirli durumlarda değerli bir hemostatik yardımcı olarak hizmet edebildiğini göstermiştir.

### **2.9.3. Zeolite**

QuikClot® (Z-Medica LLC Wallingford, CT) olarak ABD'de piyasada bulunan zeolite, pıhtı oluşumunu artırmak için, pıhtılaşma faktörleri ve trombosit konsantrasyonunu destekleyen, ekzotermik reaksiyonda yaralanma bölgesinden su emerek çalışan doğal bir mineral içermektedir. Bu malzeme, şu anda sadece eksternal kullanım için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Eksternal kanamalı hayvan modellerinde, QuikClot® (QC)'un kan kaybı ve ölümden azalma sağladığı kanıtlanmıştır. Ancak, QC uygulamasını takiben termal yaralanmalar ile ilgili endişeler gündeme getirilmiştir. Çeşitli araştırmacılar, QC'nin kan veya diğer fizyolojik sıvılar ile kombine edildiğinde önemli bir ısı üretimi gerçekleştiğini göstermiştir. Doku yüzeyinde 93-95,4 derece arasında lokal sıcaklık bildirilmiştir. Yaşamı tehdit eden kanama ile karşılaştırıldığında lokalize ekzotermik yaralanma, göreceli olarak daha az risk içermesine rağmen, QC kullanılırken, bu olası olumsuz etki göz önünde bulundurulmalıdır.

Zeolitin potansiyel etkilerine ve hayvan modellerindeki gelecek vaat eden performansına rağmen, az sayıda çalışmada koagülopatik insanlarda kullanımını açıklamaktadır. Olgu sunumları ise, bu hemostatik adjuvanın, terapötik potansiyeli olduğunu ileri sürmüştür. Ancak, özellikle internal kullanım için daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

### **2.9.4. Sentetik Yapıştırıcılar**

Coseal™ (Baxter A.Ş., Deerfield, IL) veya BioGlue® (Cryolife A.Ş., Kennesaw, GA) olarak piyasada bulunan sentetik yapıştırıcılar, fibrin bazlı yapıştırıcılara bir alternatif teşkil etmektedir, oda sıcaklığında saklanabilir ve karmaşık bir hazırlık gerektirmez. Ancak, mevcut klinik deneyimin çoğu, saflaştırılmış sığır serum albumin (% 45) ve glutaraldehid (%10) den oluşan sentetik iki bileşenli cerrahi yapıştırıcı olan BioGlue®'nin kullanımı ile elde edilmiştir. Etki mekanizması, kanama yerinde bir mekanik kapama için albumin ve doku yüzey proteinleri ile kovalent bağ oluşturarak olmaktadır. Ancak, bu ürünler, fibrin bazlı hemostatiklere göre daha pahalıdır.



### 2.9.5. Ankaferd BloodStopper

Ankaferd, daha önce geleneksel Türk tıbbında hemostatik ajan olarak kullanılan şifalı bir bitki özüdür. Ankaferd, Glycyrrhiza glabra, Vitisvinifera, Alpinia officinarum ve Urtica dioica, Thymus vulgaris bitkilerinin standart bir karışımından oluşur. Tıbbi bir ürün olarak Ankaferd Blood Stopper (ABS) Türkiye'de eksternal kanama ve dentalcerrahi kanamalarının tedavisinde onaylanmıştır. Ürün güvenlik ve etkinlik raporları, ürünün sterilitesini ve toksik olmadığını göstermiştir.

Göker ve ark tarafından yapılan in vitro çalışmada, ABS maruziyetinin, plazma ve serum içinde çok hızlı bir ağ oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Rutin hemostatik ve biyokimyasal testler, ABS nedeniyle ağ oluşumunun, kan proteinleri, özellikle de fibrinojen ile maddenin etkileşimine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır ve ABS'nin fibrinojen ve diğer proteinleri, muhtemelen bu moleküllerin aglütinasyonu yoluyla etkileyebildiğini belirtmiştir. ABS ağı, herhangi bir bireysel pıhtılaşma faktörünü etkilemeden, tüm fizyolojik hemostatik süreci kapsayabilir. BöyleceABS, diğer hemostatik aktif bitki özleri üzerinde avantaj sağlar ve bu nedenle primer ve /veya sekonder hemostatik bozukluklarda da etkili olabilir.

Ankaferd Blood Stopper, plazma ve serum içinde saliseler düzeyinde kısa sürede bir yapı ağı oluşturur. Yapılan genel hemostatik ve biyokimyasal testler sonucu bu yapı ağının, Ankaferd Blood Stopper'in kan içindeki proteinler ve asıl olarak da fibrinojenle kurduğu karşılıklı etkileşim ile birlikte oluştuğu ve ABS'nin fibrinojen ve diğer proteinleri, muhtemelen bu moleküllerin aglütinasyonu yoluyla etkileyebildiği belirtilmiştir. Bu süreçte doku onarımına izin verecek düzeyde kanamanın durdurulması işlemi, temel olarak protein-eritrosit etkileşimi ile b faktörü bağlantılı kan pıhtılaşımı yapısından bağımsız olarak, bu sistemi bozmadan gelişir. Bu nedenle Ankaferd Blood Stopper hem normal hemostatik değerlere sahip bireylerde hem de birincil ya da ikincil hemostaz defekti olan bireylerde etkilidir. Ankaferd Blood Stopper klinik kullanım için yardımcı ürün olarak mukoza çatlakları dahil yoğun dış kanamaları durdurmakta da güvenle kullanılabilir. Ankaferd Blood Stopper damar içine ya da dolaşım sistemine yerleştirilmemelidir.

Ürün oda sıcaklığında, ortam sıcaklığının 30°C'yi geçmediği ve 15°C'nin altında olmadığı koşullarda saklanmalıdır. Raf ömrü 24 aydır<sup>80</sup>.

### **2.9.6. Traneksamik Asit**

Hemofili hastalarında, topikal traneksamik asit uygulamasının, uygulanan oral cerrahi işlemler sonrasında, sistemik tedaviye yardımcı olarak kanama kontrolünde etkin olduğu bildirilmiştir. Genellikle oral dozu 2- 8 gün süreyle günde iki veya üç kez 25 mg/kg olarak tarif edilir<sup>81</sup>. Traneksamik asitin lokal uygulamasında ampül şeklinde olan traneksamik asit bir spanca ya da gazlı beze emdirildikten sonra cerrahi bölgeye uygulanır.



### 3. BİREYLER ve YÖNTEM

Araştırma protokolü T. C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulutarafından onaylandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından dabigatran (Pradaxa®-150 mg, Boehringer Ingelheim, İstanbul), rivaroksaban (Xarelto®-20 mg, Bayer, İstanbul), apiksaban (Eluquis®-5 mg, Pfizer, İstanbul) ve warfarin (Coumadin®, Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul) tedavisi sürdürülmekte olan hastalardan, klinik ve radyografik muayenesi sonucunda diş çekimine ihtiyaç duyan toplam 60 hasta ve kliniğimize başvuran, herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan, ilaç kullanmayan, diş çekim endikasyonu konulan 24 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

Oral antikoagülan kullanan hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlendi:

- ü Çekim endikasyonu konulan bir adet gömülü olmayan diş bulunması
- ü Çevre dokularda kanamayı arttıracak lokal enfeksiyon, enflamasyon veya herhangi bir patoloji olmaması
- ü Çekimi komplike hale getirecek herhangi bir durumun olmaması
- ü Hastanın sistemik olarak kanamayı arttıracak ek bir hastalığının bulunmaması
- ü Antiagregan ajan kullanmıyor olması
- ü Warfarin kullanan hastalarda INR<4 olması

Araştırmaya dahil edilen hastalar şu şekilde gruplandırıldı;

Grup 1: Direkt trombin inhibitörü (Dabigatran) kullananlar.

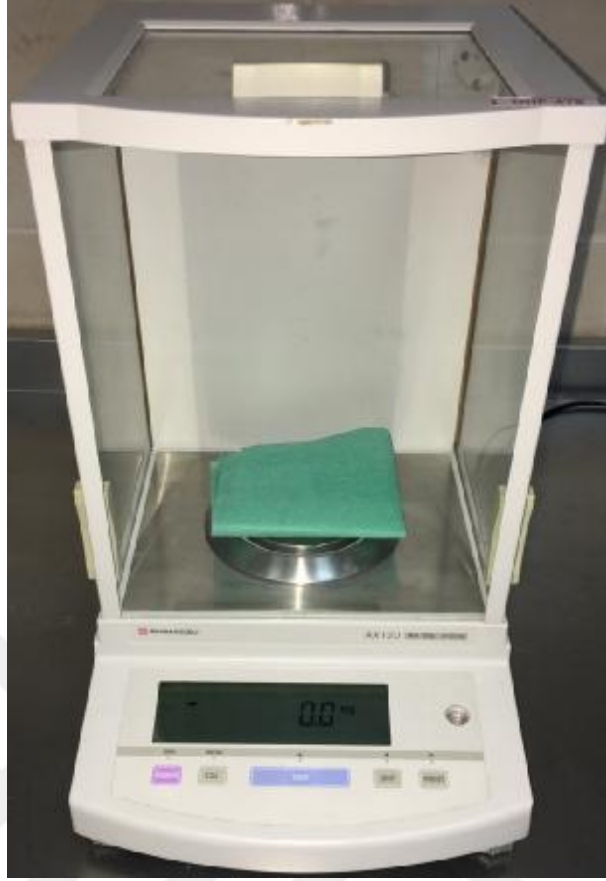
Grup 2: Faktör Xa inhibitörü (Rivaroksaban, Apiksaban) kullananlar.

Grup 3: K Vitamini antagonisti (Warfarin) kullananlar.

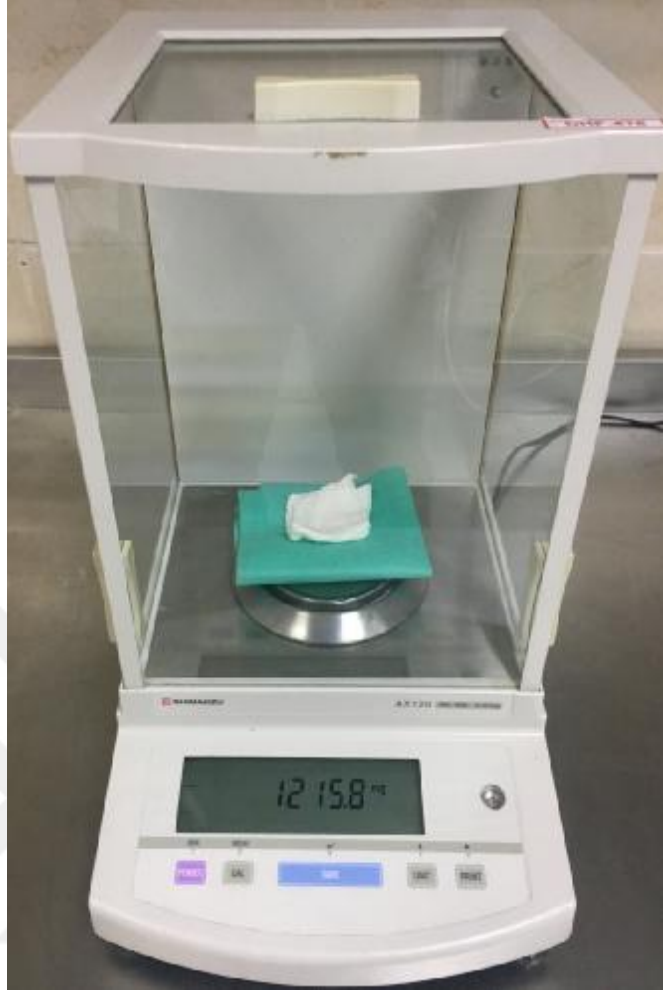
Grup 4: Sistemik hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan bireyler (Kontrol Grubu)

Oral antikoagülan kullanan hastaların demografik verileri, sistemik hastalıkları ve diş çekim nedenleri kaydedildi. Araştırma ile ilgili bilgi verilen hastalar aydınlatılmış onam formunu imzaladı. Hastaların diş çekiminin yapıldığı gün kan tetkiklerinin gerçekleştirilmesi için 10cc venöz kan alındı. Bu kapsamda, glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, sodyum, potasyum, PTZ, INR, Plt değerleri elde edildi. Ayrıca

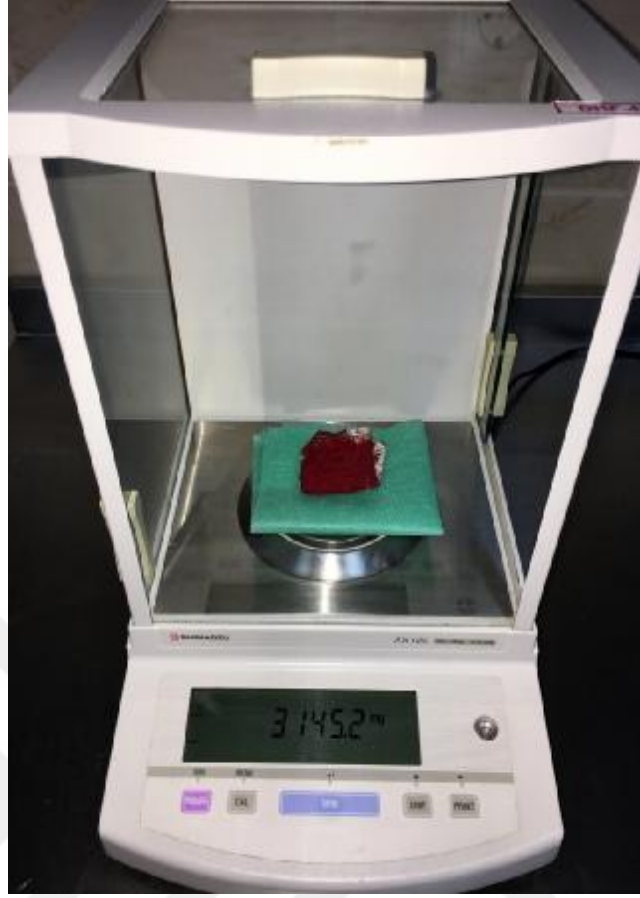
dabigatran kullanan hastalarda (Grup 1) işlem günü trombin zamanı testi yapılırken, rivaroksaban ve apiksaban kullanan hastalar (Grup 2) için anti faktörXa testi yapıldı. Tüm hastaların INR değerlerinin işlem gününde “1-4” aralığında olmasına dikkat edildi. Oral antikoagülan tedavisi görmekte olan ve infektif endokardit riski taşıyan tüm hastaların, işlemden 30-60 dakika önce 2 gr oral amoksisilin almaları sağlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan birer adet diş çekildi. Diş çekimleri, oral antikoagülan kullanan hastaların antikoagülan ilaçları kesilmeden Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Çekim bölgesinin anestezisi için adrenalini içermeyen lokal anestetik ajan (Safecaine: %3 MepivacaineVem İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, TÜRKİYE) tercih edildi. Dişin kırılması ve cerrahi çekimin zorunlu olduğu durumlarda hastadeğerlendirme dışı bırakıldı. Diş çekimi sonrasında soket üzerine steril tampon yerleştirildi. Kanama kontrolü için kullanılan steril tamponların kuru ağırlıkları diş çekimi öncesinde steril koşullarda hassas terazide (Schimatzu®, Schimatzu Corporation, Kyoto, Japonya) ölçülerek kaydedildi (Şekil 7. ve Şekil 8).



**Şekil 7. Darası alınmış steril örtü ile birlikte hassas terazi**



**Şekil 8. Spancın kuru ağırlığı**



**Şekil 9. Diş çekimi sonrası kan ile kontamine olmuş spancın ağırlığı**

Tamponlar kanama kontrolünü sağlamak için 20 dakika süreyle basıyla tutuldu. Tamponların ağız ortamındaki tükürükten etkilenmemesi amacıyla cerrahi aspiratörden (Bıçakçılar®, İstanbul, Türkiye), yanak bölgesinde stenon kanalı ağzına yerleştirilen tükürük emici izolasyon bantlarından (Neodrys®, Henry Schein, Almanya) ve dilaltı bölgeye yerleştirilen tamponlardan yararlandı (Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12).

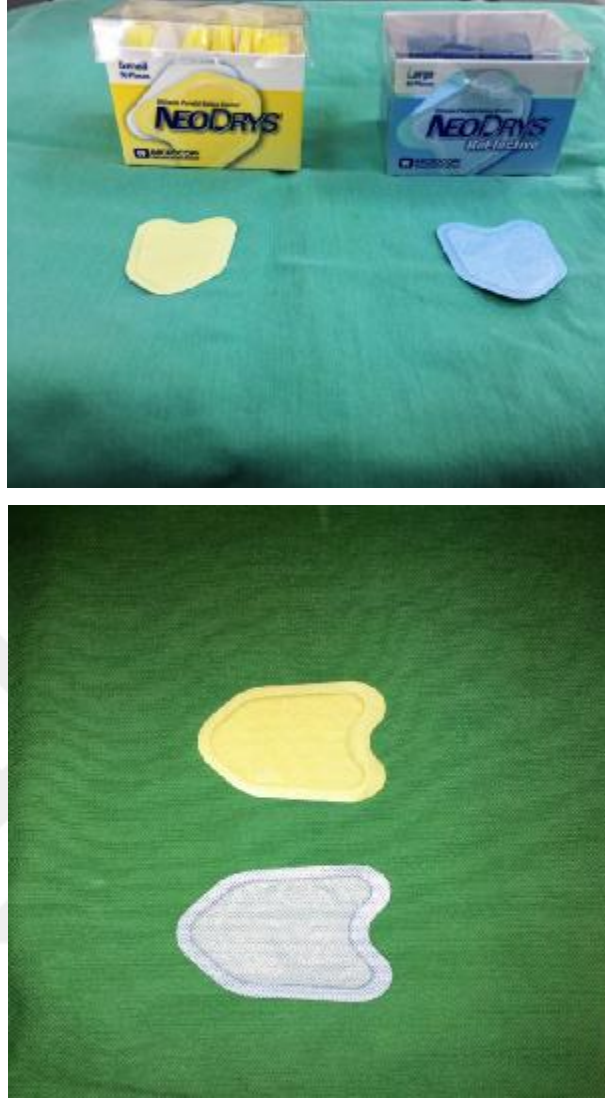


**Şekil 10. Diş çekimi öncesi ilgili bölgede tükürük izolasyonu.**



**Şekil 11. Diş çekimi öncesi karşıt alanda tükürük izolasyonu.**





**Şekil 12. Tükürük emici band.**

Yirmi dakikalık bası işlemi tamamlandıktan sonra tükürük izolasyonu ile birlikte sadece soketten sızan kanı emen tamponlar hassas terazide tekrar tartılarak kanama miktarı kaydedildi (Şekil 9). Çekim boşluğuna hemostatik ajan olarak okside edilmiş selüloz (Surgicel® Oxidized Cellulose Ethicon, Neuchâtel, SWITZERLAND) yerleştirildi ve soketin üzerine 3.0 ipek suture (SILK, Jinhuan Medical Products LTD/P.R.C.) atıldı. Kanama olasılığı sebebiyle bölgeye yeni tampon uygulanarak hastaya öneriler anlatıldı ve 30 dakika gözlem altında tutuldu. Çekim sonrası yapılan kontrolde kanaması devam etmeyen hastalar taburcu edildi. Diş çekimi sonrasında hastalara ağrı kesici olarak parasetamol reçete edildi. Hastalar çekim sonrası 2. ve 7.

günlerde kontrol için çağrıldı. Diş çekimi sonrası 2. ve 7. günlerde meydana gelen komplikasyonlar not edildi. Bu kapsamda ilgili kontrollerde kanama durumu şu şekilde skorlandı:

0. Kanama yok
1. Az kanama: hafif sızıntı şeklindeki kanama
2. Orta derecede kanama: kanama halen devam ediyor ise ve lokal müdahale gereksinimi var ise (Surgicel vb.)
3. İleri derecede kanama: hastanın hastane şartlarında takip edilmesine sebep olan kanama

Elde edilen veriler gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**İstatistiksel Analiz:** Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış MannWhitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 84 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları 57 (38-87 yaş)olarak kaydedildi. Gruplara göre yaş dağılımı çizelge 1' de özetlenmiştir. Gruplara göre cinsiyet dağılımı ise çizelge 2' de özetlenmiştir. Hastaların %71'inin diş çekimi çürük nedeniyle, %29'u ise periodontal nedenlerle gerçekleştirildi.

**Çizelge 1.** Hastaların Gruplara Göre Yaş Dağılımı

<b>Gru p</b>	<b>Trombin inhibitörü(n=17)</b>		<b>Faktör Xa inhibitörü (n=21)</b>		<b>Warfarin (n=22)</b>		<b>Kontrol (n=24)</b>	
	<b>Ortalama± SS</b>	<b>Min- Mak s.</b>	<b>Ortalama± SS</b>	<b>Min- Mak s.</b>	<b>Ortalama± SS</b>	<b>Min- Mak s.</b>	<b>Ortalama± SS</b>	<b>Min- Mak s.</b>
<b>Yaş</b>	59,4±13,4	39- 87	60,8±11,8	44- 82	60,7±10,3	39- 78	54,00±9,7	38- 70

**Çizelge 2.** Hastaların Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

<b>CİNSİYET</b>	<b>Trombin inhibitörü, n(%)</b>	<b>Faktör Xa inhibitörü, n(%)</b>	<b>Warfarin, n(%)</b>	<b>Kontrol, n(%)</b>	<b>Toplam</b>
Kadın	8 (47%)	9 (43%)	7 (32%)	12 (50%)	36 (42%)
Erkek	9 (53%)	12 (57%)	15 (68%)	12 (50%)	48 (58%)

Gruplara göre antikoagülan tedavi endikasyonu çizelge 3.'de özetlenmiştir.

**Çizelge 3.** Antikoagülan tedavi endikasyonunun gruplara göre dağılımı

<b>Antikoagülan tedavi endikasyonu</b>	<b>Trombin inhibitörü</b>	<b>Faktör Xa inhibitörü</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Toplam</b>
Protetik kalp kapağı, n (%)	4(23,5)	6(28,6)	5(22,7)	15
Atrial fibrilasyon, n%	5(29,4)	5(23,8)	5(22,7)	15
Tromboembolizm, n (%)	3(17,6)	7(33,3)	8(36,4)	18
Miyokard İnfarktüsü, n (%)	1(5,9)	-	-	1
Serebrovasküler atak, n (%)	1(5,9)	-	-	1
Akut koroner sendrom, n (%)	3(17,6)	3(14,3)	4(18,2)	10

Gruplar arasında çekilen diş tipi açısından kıyaslama yapıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ( $p=0.472$ ) (Çizelge 4.)

**Çizelge 4.** Çekilen diş tipinin gruplara göre dağılımı

<b>Çekilen diş tipi</b>	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	<b>Grup 4</b>	<b>p=0.472</b>
Kesici, n (%)	5 (29.4)	8 (38.1)	7 (31.8)	3 (13.6)	
Premolar, n (%)	4 (23.5)	3 (14.3)	6 (27.3)	4 (18.2)	
Molar, n (%)	8 (47.1)	10 (47.6)	9 (40.9)	15 (68.2)	

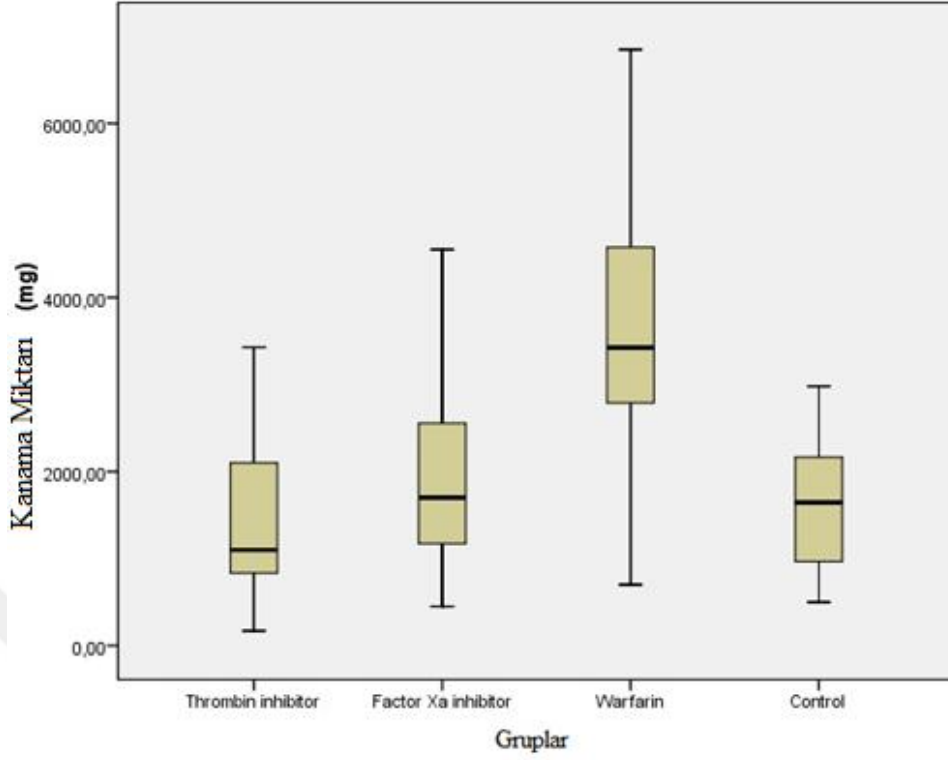
Trombin inhibitörü grubundaki hastaların ortalama kanama miktarı değeri  $1388,6\pm 913$  mg; Faktör Xa inhibitörü grubundaki hastaların ortalama kanama miktarı değeri  $1909,3\pm 1063,2$  mg; Warfarin grubundaki hastaların ortalama kanama miktarı değeri  $3673\pm 1415,4$  mg ve kontrol grubundaki hastaların ortalama kanama miktarı değeri  $1593,3\pm 672,5$  mg olarak hesaplandı. Gruplar arasında kanama miktarı değerleri

istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.0001$ ). Gruplar arasındaki istatistiksel farklılığın sebebini araştırmak için yapılan post-hoc analizi sonucunda; bu farklılığın Warfarin grubundan kaynaklandığı belirlendi. Warfarin grubundaki ortalama kanama miktarı değerinin diğer üç grubakıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (Çizelge 5; Şekil 13). Geriye kalan üç grup arasında kanama miktarı açısından karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark tespit edilemedi.

**Çizelge 5. Hastaların Gruplara Göre Kanama Miktarı (mg) Dağılımı**

Grup	Kanama miktarı (mg)	
	Ortalama±SS	Min-Maks.
<b>Trombin inhibitörü<sup>1</sup>(n=17)</b>	1388,6±913,0	171-3428
<b>FactorXa inhibitörü<sup>2</sup> (n=21)</b>	1909,3±1063,2	450-4552
<b>Warfarin<sup>3</sup> (n=22)</b>	3673,0±1415,4	700-6850
<b>Kontrol<sup>4</sup> (n=24)</b>	1593,3±672,5	500-2980
p	0,0001	
<i>p<sub>1-2</sub></i>	0,798	
<i>p<sub>1-3</sub></i>	<b>0,0001</b>	
<i>p<sub>1-4</sub></i>	1,000	
<i>p<sub>2-3</sub></i>	<b>0,0001</b>	
<i>p<sub>2-4</sub></i>	1,000	
<i>p<sub>3-4</sub></i>	<b>0,0001</b>	

p:Tek Yönlü Varyans Analizi; p\*: Post-Hoc Analiz – Bonferroni testi (1:Trombin inhibitör grubu; 2:FactorXa inhibitör grubu; 3:Warfarin grubu; 4:Kontrol grubu)



Şekil 13. Gruplara Göre Kanama miktarı (mg) dağılımı

Tüm hastalardan diş çekimi öncesi yapılan biyokimyasal tetkik sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ( $p>0,05$ ).

Çizelge 6'de çalışmaya dahil edilen hastaların kanama ile ilgili yapılan laboratuvar sonuçlarının gruplara göre dağılımı gösterildi. Platelet haricindeki diğer parametrelerin dağılımlarının gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı saptandı.

Trombin inhibitörü grubundaki hastaların ortalama PT değeri  $12,8\pm 1,4$ ; FactorXa inhibitörü grubundaki hastaların  $20,4\pm 13,7$ ; Warfarin grubundaki hastaların  $24,8\pm 8,9$  ve kontrol grubundaki hastaların  $11,5\pm 0,8$  olarak ölçüldü ( $p=0.0001$ ) (Çizelge 6).Gruplar arasındaki istatistiksel farklılığın sebebini araştırmak için yapılan post-hoc analizi sonucunda; trombin inhibitörü grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p=1,000$ ), her iki grupta Faktör Xa ve Warfarin grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük PT değeri ölçüldü. Diğer yandan Faktör Xa ve Warfarin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ( $p=0,511$ ).

INR ortalama ölçüm sonuçları da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.0001$ ) (Çizelge 6). Gruplar arasındaki istatistik farklılığın sebebini araştırmak için yapılan post-hoc analiz sonucunda; Trombin inhibitörü grubu ve kontrol grubunun benzer INR değerlerine sahip olduğu belirlendi ( $p=1,000$ ). Ancak her iki grupta Faktör Xa ve Warfarin grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük INR değeri ölçüldü. Diğer yandan Faktör Xa ve Warfarin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ( $p=0,099$ ).

**Çizelge 6.** Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı

Grup	PT		INR		Platelet	
	Ortalama±SS	Min-Maks.	Ortalama±SS	Min-Maks.	Ortalama±SS	Min-Maks.
<b>Trombin inhibitörü<sup>1</sup>(n=17)</b>	12,8±1,4	10,4-15,6	1,11±0,1	0,9-1,35	243,2±51,8	136-332
<b>Faktör Xa inhibitörü<sup>2</sup>(n=21)</b>	20,4±13,7	11,1-49,1	1,81±1,3	0,9-4,46	220,0±76,8	128-401
<b>Warfarin<sup>3</sup>(n=22)</b>	24,8±8,9	14,5-48,5	2,33±0,5	1,6-3,95	241,7±53,1	146-371
<b>Kontrol<sup>4</sup>(n=24)</b>	11,5±0,8	10,3-13,2	1,00±0,1	0,9-1,16	269,4±68,3	122-385
p	0,0001		0,0001		0,089	
$p^*_{1-2}$	<b>0,036</b>		<b>0,017</b>		1,000	
$p^*_{1-3}$	<b>0,0001</b>		<b>0,0001</b>		1,000	
$p^*_{1-4}$	1,000		1,000		1,000	
$p^*_{2-3}$	0,511		0,099		1,000	
$p^*_{2-4}$	<b>0,003</b>		<b>0,001</b>		0,070	
$p^*_{3-4}$	<b>0,0001</b>		<b>0,0001</b>		0,882	

p: Tek Yönlü Varyans Analizi; p\*: Post-Hoc Analiz – Bonferroni testi (**1**:Trombin inhibitor grubu; **2**:FactorXa inhibitor grubu; **3**:Warfarin grubu; **4**:Kontrol grubu)

Çizelge 7.' de diş çekimi sonrası 2. ve 7.gün gözlenen kanama komplikasyonu skorlarının gruplar arasında karşılaştırma sonucu mevcuttur. Elde edilen verilere göre, diş çekimi sonrası 2. günde herbir gruptaki kanama gözlenmeyen hasta sayıları kıyaslandığında warfarin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az sayıda hasta belirlendi ( $p=0,001$ ). Diğer üç grup arasında anlamlı fark tespit edilemedi ( $p>0,05$ ). Herbir gruptaki minimal (skor 1) ve orta derecede kanama (skor 2) gözlenen hasta sayıları karşılaştırıldığında warfarin grubunda diğer 3 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla sayıda hasta belirlendi ( $p=0,001$ ). Diğer üç grup arasında anlamlı fark tespit edilemedi ( $p>0,05$ ). Diş çekimi sonrası 7. günde yapılan kontrollerde ise çekim sonrası kanama komplikasyonları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenemedi ( $p=0,251$ ). Diş çekimi sonrası 2. ve 7. günlerde yapılan kontrollerde hiçbir hastada ileri derecede kanama (skor 3) gözlenmedi.

**Çizelge 7.** Diş Çekimi Sonrası Kanama Komplikasyonlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Kanama skoru	Grup 1 n=17 n (%)	Grup 2 n=21	Grup=3 n=22	Grup 4 n=24	
2.gün, Kanama yok	15 (88,2)	17 (81)	10 (45,5)	24 (100)	p=.001**
Minimal kanama	1 (5.9)	2 (9.5)	6 (27.3)	0 (0)	
Orta derecede kanama	1 (5.9)	2 (9.5)	6 (27.3)	0 (0)	
İleri derecede kanama	0 (0)	2 (9.5)	6 (27.3)	0 (0)	
İleri derecede kanama	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
7.gün					p=.251**
Kanama yok	17 (100)	20 (95.2)	19 (86.4)	24 (100)	
Minimal kanama	0 (0)	1 (4.8)	1 (4.5)	0 (0)	
Orta derecede kanama	0 (0)	0 (0)	2 (9.1)	0 (0)	
İleri derecede kanama	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	



Trombin inhibitör grubundaki hastalarda ortalama trombin zamanı  $106,05 \pm 29,88$  sn olarak ölçüldü. Ölçülen bu değerin normal değer olan 14-21 sn'den yüksek olduğu belirlendi. Trombin inhibitör grubundaki hastalarda ölçülen kanama miktarı ve trombin zamanı arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon elde edilemedi ( $r=0.04$ ;  $p=0.870$ ).

Faktör Xa inhibitör grubundaki hastalarda ortalama antiFaktörXa düzeyi  $2,98 \pm 9,20$  UI/ML olarak ölçüldü. Ölçülen bu değerin normal değer olan 0,00-0,10 UI/ML'den yüksek olduğu belirlendi. Faktör Xa inhibitör grubundaki hastalarda kanama miktarı ve Antifaktör Xa arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon elde edilemedi ( $r= -0.10$ ;  $p=0.657$ ).



## 5. TARTIŞMA

Antikoagülan kullanan hastalarda diş çekimi gibi minör cerrahi işlemler öncesi ilacın kesilmesi ya da devam edilmesi durumu hala tartışmalıdır. İşlem öncesi antikoagülanın kesilmesi ya da değiştirilmesi hastayı tromboemboli açısından risk altına sokabilir. Bu riskin belirlenmesi zor olmasına rağmen Wahl ve ark.<sup>82</sup> yaptıkları çalışmada risk oranını %0,02 ile %1 arasında belirtmişlerdir. Warfarinin 2 gün önceden bile kesilmesi tromboemboli riskini arttırdığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmada warfarin tedavisi gören ve ilaca ara verilen 526 hastanın sadece 5'inde ciddi emboli geliştiği ve bunlardan da 4'ünün hayatını kaybettiği belirtilmiştir. Michael ve ark.<sup>83</sup> yaptıkları klinik çalışmada oral antikoagülan kullanan ve ilaca ara verilen 169 hastanın %22'sinde tromboemboli geliştiği ve bunların 7'sinin hayatını kaybettiği belirtilmiştir. Çalışmaya göre ilaca ara verilme süresinden bağımsız olarak, bu hastalarda ilaca başlansa bile yakın zamanda emboli riskinin arttığı belirtilmiştir. Hangi hastaların daha yüksek emboli riskine sahip olduğu önceden belirlenemediği için ciddi bir kanama problemi beklenmiyorsa ilaca ara verilmemesi önerilmiştir. Bu çalışmada ise antikoagülan kullanan hastaların ilaçları kesilmeden diş çekimi gerçekleştirilmiştir.

Antitrombotik tedaviye ara vermek ya da ilacın değiştirilmesi tromboza bağlı mortaliteye sebep olabilmektedir. Çalışmamızda warfarin ile antikoagülan tedavisi alan ve ortalama INR değeri  $2,33 \pm 0,5$  olan hastalardaki diş çekimi sonrası meydana gelen kanama miktarı ölçüldüğünde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde diğer üç gruba kıyasla daha fazla kanama belirlenmiştir. Ancak bu gruptaki kanama miktarı klinik olarak önemsenecek boyutta değildir. Diğer yandan warfarin grubunda 6 hastada diş çekimi sonrası 2. gün kontrolde hafif derecede, 6 hastada orta derecede kanama tespit edilmiştir. Diş çekimi sonrası 7. gün kontrolde ise 1 hastada hafif derecede, 2 hastada ise orta derecede kanamanın devam ettiği belirlenmiştir. Meydana gelen kanamalar ise lokal hemostatik yöntemlerle kontrol altına alınmıştır. Bu sebeple diş çekimi öncesinde INR değeri ölçülmek kaydıyla terapötik seviyelerde warfarinin tedavisinin devam etmesi önerilmektedir. Shin Yu Lu ve ark.<sup>84</sup> yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Warfarine ara verilmeden diş çekimi yapılan hastalarda diş çekimi sonrası meydana gelen kanamanın hastanın genel sağlığını etkileyecek düzeyde olmadığı belirtilmiştir. Bu hastaların lokal anestezi altında ayakta tedavi edilebileceği

belirtilmiştir. Erken ya da geç post-operatif dönemde kanama gelişen hastaların hiçbirinde kan transfüzyonuna, warfarinin dozunun azaltılmasına ya da vit K uygulanmasına gerek görülmemiştir. Postoperatif hemostaz için traneksamik asit emdirilmiş Gelfoam Plus ve suturasyon basit ve güvenli görülüp, yeterli bulunmuştur. Çalışmamızda da diş çekimi yaptığımız hastalarda çekim sonrası ilgili bölgeye, bir lokal hemostatik ajan olan Surgicel® yerleştirilerek devamında suturasyon ile birlikte kanama kontrol altına alınmıştır.

Warfarin gibi vitamin K antagonisti kullanan hastalarda INR değeri sabah saatlerinde istenmelidir. Terapötik aralığı 2-4 veya daha düşük INR değeri olan hastalarda, basit tek diş çekimleri için tedavinin değiştirilmesi veya durdurulmasına gerek yoktur. Elde edilen INR değeri 4'den daha büyük olan hastalarda daha komplike oral cerrahi işlemler ve invaziv diş işlemlerinden önce doz ayarlama ya da tedavinin değiştirilmesi için hekime sevk edilmeli ve kardiyolog önerileri doğrultusunda bu hastalara yaklaşımda bulunulmalıdır. Shin Yu Lu ve ark.<sup>84</sup> warfarin kullanan hastalarda INR terapötik değerlerde ise ilaca müdahale edilmemesi gerektiğini, kanamayı etkileyecek bir kanamalı hastalık, karaciğer yetmezliği gibi bir durum olmadığında INR<4'ün altında güvenli bir şekilde diş çekiminin yapılabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmada ifade edildiği gibi INR değerinin ölçümü işlem öncesi önemlidir. Araştırmamızda, warfarin kullanan hasta grubunda hastaların INR değerleri işlem öncesi ortalama  $2,33 \pm 0,5$  olarak ölçülmüş ve ilaca ara verilmemiştir. Basit diş çekimi uygulaması öncesi literatür bilgilerinin ışığında INR değerinin 4'ten küçük olması istenmiştir. Böylece oral antikoagülan ilacın beklenen terapötik etkisinin sürdürülmesi ve hastaların tromboemboli riskinden korunması amaçlanmıştır.

Salam S. ve ark.<sup>85</sup> yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızı desteklemektedir. INR değeri <4 olan ve warfarin kullanan 150 hastada birer diş çekimi yapılmıştır. Ardından çekim bölgesinelokal hemostatik ajan yerleştirilip suture edilmiştir. Çekim sonrası 10 hastada kanama meydana geldiği belirtilmiştir. Bu çalışmada INR 4'ün altında olduğu sürece warfarin kullanan hastalarda diş çekimi gibi basit cerrahi işlemler öncesi ilaca ara verilmesine gerek olmadığı, meydana gelebilecek kanamanın lokal hemostatik yöntemlerle durdurulabileceği belirtilmiştir. Oral antikoagülan alan hastalarda diş çekimi minimum cerrahi travma ile gerçekleştirilmelidir. Minör kanama riski bulunan diş çekimi öncesinde antikoagülan tedavinin kesilmesinin gerekli olmadığı

bilinmektedir. Tek başına suture gibi lokal hemostaz tekniklerinin hemorajik komplikasyonları önlemek için yeterli olduğu ve antikoagulan tedaviyi azaltmanın gerekli olmadığı belirtilmiştir.

Walid Ahmed Abdullah ve ark.<sup>86</sup> yaptıkları çalışmada warfarin kullanan 35 hastada diş çekimi yapılmıştır. Hastalarda işlem günü INR değeri ölçülmüş ve ilaca ara verilmemiştir. Çalışmaya göre hastaların %88'inde çekim sonrasında müdahale edilmeyecek kadar az kanama meydana geldiği, hastaların %12'sinde ise orta derecede kanama meydana geldiği belirtilmiştir. Orta derecede kanama meydana gelen hastalara klinikte lokal hemostatik yöntemlerle tekrar müdahale edilmiş ve kanamaların durdurulduğu belirtilmiştir. Hastaların hiçbirinde hastaneye yatırılacak kadar kanama meydana gelmediği rapor edilmiştir. Bu çalışmada INR 3,5'in altında olan hastalarda diş çekiminin güvenli bir şekilde yapılabileceği ve warfarinin yüksek kanama riski yaratmadığı belirtilmiştir. Ancak warfarin kullanan hastaların diş çekimi sonrası yakından ve dikkatli takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Tromboembolizm riskinin kanama riskinden daha önemli olduğu ve INR değeri 4,0'a kadar olan hastaların klinik olarak önemli postoperatif kanamaları olmadığı yapılan çalışmalar sonucunda belirlenmiştir. Devani ve ark.<sup>87</sup> tarafından yapılan çalışmada warfarin ile antikoagüle edilen hastalar 2 gruba ayrılmış ve diş çekimi sonrası kanamadeğerlendirilmiştir. Kontrol grubunda warfarin kullanımına 2-3 gün önceden ara verilmiş, çalışma grubunda ise ilaca devam edilmiştir. Her iki grupta da INR değerleri ölçülmüş, kontrol grubunda ortalama INR değeri 2,6'dan 1,6'ya düşerken çalışma grubunda INR işlem öncesi ortalama 2,7 olarak ölçülmüştür. Bütün hastalarda lokal anestezi altında diş çekimi yapılmış ve çekim soketine lokal hemostatik ajan yerleştirilerek suture edilmiştir. Hastaların hiçbirinde kanama kontrolü açısından sorun yaşanmazken, bir hastada işlem sonrası orta derecede kanama gözlenmiştir. Çalışmada INR 2-4 arasındaki terapötik değerindeyken warfarinin kesilmesine ya da değiştirilmesine gerek olmadığı, postoperatif kanamanın lokal hemostatik yöntemlerle kolaylıkla durdurulabileceği belirtilmiştir. Diş çekimi gibi basit cerrahi işlemlerde antikoagülana ara verilmeyerek tromboemboli riskinin oluşturulmaması gerektiği bu çalışmada da vurgulanmıştır.

Warfarin düzenli kullanıldığında ilacın kompleks farmakodinamiği ve dar bir terapötik indeksle sınırlı oluşu, kullanımı ve doz ayarlaması için kan pıhtılaşma

seviyesinin düzenli olarak izlenmesini gerektirir. Mevcut antikoagülanların uygun şekilde kullanımı ve takip protokolü oluşturma çabalarına rağmen, klinik pratikte sonuçlar beklentilerden uzak olabilir. Bu dezavantajlar, terapötik indeksi daha geniş, etkileşimi daha az ve belirli bir dozdaki antikoagülasyonun seviyesi öngörülebilir olan; etkili, güvenli ve kullanımı kolay yeni nesil oral antikoagülanların geliştirilmesini hızlandırmıştır. YNOA'ların öngörülebilir ve istikrarlı antikoagülan etkileri vardır ve ilaç etkileşiminde daha düşük riskleri vardır. Klasik warfarine göre YNOA'ların avantajları; öngörülebilir farmakokinetiği, sınırlı gıda ve ilaç etkileşimleri, etkisinin hızlı başlaması ve kısa bir yarılanma ömrü olmasıdır. Düzenli olarak izlenmesi veya doz titrasyonu gerektirmez. Son çalışmalar, laboratuvar takibi gerektirmediği için yeni nesil oral antikoagülanların kanama profilinin warfarinden daha elverişli olduğunu göstermiştir. Böylece bu ilaçlarla birlikte diş tedavisi daha güvenli ve daha kolay olabilir<sup>88</sup>. Literatür incelendiğinde warfarin kullanmakta olan hastalarda uygulanan oral cerrahi işlemler sonrası kanamanın değerlendirilmesi ile ilgili yeterli sayıda araştırma mevcutken YNOA ile ilgili araştırmaların yetersiz olduğu belirlenmiştir. Stuart ve ark.<sup>89</sup>'nin yaptıkları dabigatranı üreten firmanın da desteklediği faz 3 çalışmada atrial fibrilasyon ve venöz tromboemboli tedavisinde inme profilaksisi amacıyla kullanılan dabigatranın preoperatif sonlandırılmasına ilişkin bir rehber düzenlenmiştir. Bu rehber farmakokinetik veriler ve kanama riski üzerine kurulmuştur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda orta dereceli kanama riski olan işlemlerde 14-17 saatlik yarılanma ömründen dolayı, ilacın 48 saat önceden kesilmesinin hemostazı sağlamak için yeterli olduğu savunulmuştur. Bu sürede başka bir ilaca gerek duyulmadığı belirtilmiştir. Düşük riskli kanamalarda dabigatranın 24 saat önceden kesilmesinin yeterli olacağı bildirilmiştir. Bu tür işlemler içerisinde kalp koterizasyonu, diagnostik endoskopi, küçük ortopedik cerrahilerörnek olarak verilmiştir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda elektif cerrahi için hastanın planlanan prosedürden 1-2 gün önce ilaca ara vermesi önerilmiştir. Böbrek fonksiyonlarındaki yetersizlik önemli ölçüde ise meydana gelebilecek kanama riskinden dolayı ilaca ara verilmesi gereken süre daha fazla olmalıdır. Yüksek kanama riskine sahip dabigatran kullanan hastalarda işlem öncesi TT testi yapılabilir. Rivaroksaban için ise henüz bir test belirtilmemiştir. Çalışmamızda dabigatran kullanan hastaların diş çekimi öncesi

böbrek fonksiyonu değerlendirilmiş ve herhangi bir hastada yetersizlik tespit edilmemiştir.

Stuart ve ark.<sup>89</sup> meydana gelen kanamaları yaşamı tehdit eden, majörve minör kanamalar olarak sınıflandırmışlardır. Yaşamı tehdit eden kanamayı ise semptomatik intrakraniyel kanama, hemoglobin seviyesinin 5g/dl azalması, 4 ünite kan transfüzyonu gereksinimi veya cerrahi olarak müdahale gereksinimi olarak belirtmişlerdir. Çalışmada majör kanamayı hemoglobinin seviyesinin 2g/dl azalması, 2 ünite kan transfüzyonu gerekmesi veya kritik bir alanda veya organda semptomatik kanama olarak ifade etmişlerdir. Bunun haricindeki bütün kanamaları ise minör kanama olarak ele almışlardır. Yukarıdaki sınıflandırmayı göz önünde bulunduracak olursak çalışmamızda da olduğu gibi dış çekimi gibi basit cerrahi işlemler sonrası meydana gelen kanamayı minör kanama olarak sınıflandırabiliriz. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde dış çekimi sonrası 2. ve 7. günlerde hastanın hastane şartlarında takip edilmesine sebep olan kanama (Skor 3) tespit edilmemiştir. Diğer yandan warfarin grubunda ilgili günlerde yapılan kontrollerde diğer gruplara kıyasla daha fazla skor 1 ve skor 2 şeklinde kanama gözlenmiştir ve gerekli müdahaleler yapılmıştır.

YNOA'lar warfarine göre monitörize veya doz ayarlama gereksinimi olmaksızın sabit dozda reçete edilir ve kısa yarılanma ömürlerinden dolayı antikoagülasyonun başlatılması veya kesilmesi warfarine göre çok daha kolay olur. Spesifik antidotları henüz mevcut değildir. Şimdiye kadar olan tüm antikoagülanlarda olduğu gibi, antikoagülasyonun derecesi ile kanama arasında bir korelasyon mevcuttur<sup>90</sup>. Dolayısıyla warfarinde olduğu gibi YNOA'larda da fayda ve risk dengesini göz önüne almakta fayda vardır. Warfarin kullanan hastalarda INR değeri ölçüldüğünde antikoagülanın etkinliği belirlenebilir. YNOA'ların farmakodinamik ve farmakokinetik etkisi oral uygulamadan 2-6 saat sonra pik seviyesine ulaşır. Ancak YNOA'lara bağlı antikoagülan etki doğru olarak tahmin edilemez. YNOA'nın o anki yoğunluğu ortalama yoğunluğundan daha fazla olabilir. Bu yüzden bu hastalara işlem öncesi yaklaşım birçok faktörü içerisinde barındırmaktadır. Andrew ve ark.<sup>91</sup> yaptıkları çalışmada direkt oral antikoagülan kullanan hastalarda endoskopik yaklaşımlarda kanama ve emboli riskini kıyaslayarak birtakım sonuçlara varmışlardır. Bunların arasında düşük kanama riski bulunan işlemlerde YNOA'ların sabahki dozunun atlanabileceği söylenmiştir. Düşük tromboemboli, yüksek kanama riski bulunan hastalarda YNOA'nın 48 saat önceden

kesilmesini belirtmişlerdir. Bu hastaların çoğunda minimal bir antikoagülasyonun devam edeceği savunulmuştur. Çalışmada tüm YNOA'ların vücuttan atılımının büyük bir kısmının böbrekler tarafından gerçekleştiği bundan dolayı da dabigatranın farmakokinetiğinin böbrek fonksiyonundan çok fazla etkileneceği belirtilmiştir. Bu nedenle böbrek fonksiyonunun önemli ölçüde az olduğu bilinen hastalarda dabigatranın işlemden 48 saat önce kesilmesi önerilmiştir. Kreatinin klirensi 30-50-ml/dk olan hastalar için işlemden en az 72 saat önce ilaca ara verilmesi belirtilmiştir. Kreatinin klirensi <30ml/dk olan hastalarda dabigatranın kontrendike olduğu belirtilmiştir. Yüksek tromboz riski ile birlikte yüksek kanama riski olan hastalarda hematolog konsültasyonu önerilmiştir.

YNOA'larla ilgili dental tedavi öncesinde ve sonrasında uygulanması gereken prosedürleri belirten klinik çalışmaların yapılması ve sayılarının artırılması gerekmektedir. Literatür tarandığında YNOA kesilmeden uygulanan diş çekimi ve oral cerrahi prosedürler sonrasında gelişebilecek kanamanın değerlendirilmesine yönelik yeterli klinik çalışma bulunmadığı belirlenmiştir. Bu konudaki eksiklikten dolayı bu araştırmada YNOA kullanan hastalarda ilaç kesilmeden gerçekleştirilen diş çekimi sonrasında meydana gelebilecek kanama hem sağlıklı bireylerle hem de geleneksel bir oral antikoagülan olan warfarini kullanan hastalarla kıyaslanmıştır. Sonuç olarak YNOA kullanan hastalarda warfarin kullanan hastalara kıyasla diş çekimi sonrası daha az kanama miktarı ve komplikasyon belirlenmiştir. Diğer yandan bu çalışma kapsamında direkt trombin inhibitörü olan dabigatran ve faktör Xa inhibitörü olan rivoraksaban ve apiksaban da kanama açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak diş çekimi sonrası kanama miktarı ve komplikasyonları değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. John ve ark.<sup>92</sup> yaptıkları çalışmada YNOA'ların Amerika ve Avrupa'da kullanımının artmasına rağmen yeterli çalışmanın mevcut olmadığını belirtmişlerdir. Bu ilaçların warfarine göre avantajlarının olmasına rağmen warfarin yerine kullanılmasının hala bir soru işareti taşıdığını savunmuşlardır. Yapılan çalışmada bilgiler ve yapılan taramalar dikkate alındığında dental işlemler ve oral cerrahi prosedürlerde uygulanması gereken birtakım adımların izlenilmesi gerektiği belirtilmiştir. Öncelikle hastanın fiziki durumunun değerlendirilmesinin gerektiği, diş çekimi gibi basit bir işlem yapılacaksa YNOA'nın normal böbrek fonksiyonlarına sahip bir hastada kesilmemesi gerektiği, kanama meydana geldiğinde lokal hemostatik yöntemlerin dikkatlice uygulanması,

kanama riskinin yüksek olduğu ileri cerrahi işlemler yapılacaksa YNOA'ya en az 24 saat önceden ara verilmesi, hatta bu sürenin hastanın böbrek fonksiyonlarının yetersiz olduğu veya hemostaz mekanizmasının uygun işlemediği düşünülen durumlarda arttırılmasının gerektiği belirtilmiştir. Cerrahiden önce dabigatran için aPTT ve/veya TT, rivaroksaban için ise anti faktör Xa testi ile birlikte PT/INR ve/veya aPTT kanama testlerinin yapılabileceği belirtilmiştir. Daha fazla klinik çalışma ihtiyacının olduğu özellikle belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında araştırmamızda dabigatran kullanan hastalarda TT testi, faktör Xa inhibitörleri olan rivaroksaban ve apiksaban için ise anti faktör Xa testleri yapılmıştır. TT testi yapılan dabigatran kullanan hastalarda test sonuçları normal aralıktan daha yüksek çıkmış olup, kanama miktarı ile aralarında bir korelasyon saptanamamıştır. Anti faktör Xa testi yapılan rivaroksaban ve apiksaban kullanan hastalarda test sonuçlarına göre anti faktör Xa aktivitesi artmış olmasına rağmen kanama miktarı ile aralarında bir korelasyon saptanamamıştır.

YNOA'ların warfarin yerine sık olarak tercih edilmeye başlanması bu konuda çalışma yapma gereksinimini arttırmıştır. Dabigatran kullanım kolaylığı nedeniyle günümüzde antikoagülan tedavide kullanımı yaygınlaşan bir direkt trombin inhibitörüdür. Tahmin edilebilir farmakokinetiği ve standart doz rejimleri nedeniyle, dabigatranın durdurulması ve yeniden başlatılması daha kolaydır ve warfarine göre riskleri daha azdır. Var olan çalışmalar her ne kadar yeterli sayıda olmasa da dabigatran kullanan hastalarda doz değişikliği olmadan diş çekimi gibi basit dental işlemlerin yapılabileceğini göstermektedir. O'Breik ve ark.<sup>90</sup> yaptıkları çalışmada dabigatran kullanan hastalarda diş çekimi sonrası postoperatif kanama durumunu gözlemlemişlerdir. Çalışmada tek diş çekimi yapılan 4 hastada dabigatran kullanımına ara verilmemiş, bir hastada birden çok diş çekimi var olduğu için ilacı 48 saat önceden kesmişlerdir. Hastaların hiçbirinde hastaneye gidilecek kadar kanama meydana gelmemiş, intraoperatif ve postoperatif kanamalar lokal hemostatik yöntemlerle kontrol altına alınmıştır. Dabigatranın komplike olmayan tek diş çekimlerinde, endodontik tedavide, diş taşı temizliği gibi basit işlemlerde kesilmemesi, meydana gelebilecek kanamanın lokal hemostatik yöntemlerle durdurulabileceği belirtilmiştir. Ancak ilgili çalışmada yeterli sayıda hasta olmaması çalışmanın bilimsel güvenilirliği üzerinde soru işaretlerinin oluşmasına sebep olmaktadır. Çoklu diş çekimlerinde, böbrek fonksiyonu yetersiz olan hastalarda, majör cerrahi prodürlerde kanama riskini minimize etmek



amacıyla dabigatranın 24-48 saat önceden kesilmesi ve işlem öncesi aPTT değerinin kontrolü önerilmektedir. Hastanın böbrek yetmezliği öyküsü varsa dabigatranın 72 saat önce kesilmesi gerekebilir.<sup>89</sup>

Günümüzde, dabigatran kullanan hastalarda, birden fazla diş çekimiyapıldığında ve önemli kanamanın beklendiği durumlarda, böbrek fonksiyonları normal olan bir hastada 24 saat önce dabigatranın kesilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, bu kılavuz genel olarak uzman görüşüne ve farmakolojik profile dayanmaktadır. Dahası, diş hekimleri hastanın doktoruna danışmadan herhangi bir antikoagülan rejimi değiştirmemelidir. Sonuç olarak, ilacın ne zaman devam ettirilmesi veya kesilmesi gerektiğini belirlemek ve ilacın kesilmesi neticesinde oluşabilecek komplikasyon riskini belirlemek için daha fazla sayıda çalışma gerekmektedir. Bu çalışmalar tamamlanıncaya kadar, bu gibi detaylı vakalar, dabigatranın diş tedavisini nasıl etkilediğinin anlaşılması ve bu ilacı kullanan yaşlı hastalarda bu tedaviyi güvenli bir şekilde tamamlamak için gerekli yönetim değişiklikleri için önemlidir. Kelli ve ark.<sup>93</sup> atrial fibrilasyon ve koroner arter rahatsızlığına bağlı dabigatran kullanan bir hastada diş çekimi ile birlikte alveoplasti ve tüber redüksiyonu yapmışlardır. Hastanın 25 yıl önce açık kalp ameliyatı geçirdiği, daha önce de böbreklerinden opere olduğu belirtilmiştir. Hasta ayrıca dabigatranın yanı sıra aspirin tedavisi de görmektedir. Hastanın işlemden önceki gece ve işlem günü dabigatran dozunun atlanması ama aspirine devam etmesi önerilmiştir. Çalışmada işlemden önce hastanın kreatinin klirensi ölçülmüş ve sonuç 109ml/dk olarak çıkmıştır. Hastada aşırı anksiyete var olduğundan işlem İV sedasyon altında yapılmış olup, işlem esnasında maksilladan 8 adet diş çekilmiş, alveoplasti ve tüber redüksiyonu yapılmış, devamında lokal hemostatik ajan olarak Gelfoam uygulanarak flep suture edilerek primer kapatılmıştır. İntraoperatif ve postoperatif minimal düzeyde kanama meydana gelmiş ve meydana gelen kanama lokal hemostatik yöntemler ve basınçla kontrol altına kolaylıkla alınabilmektedir. İşlemden bir gün sonra dabigatrana başlanması önerilmiş ve hasta bir hafta boyunca postoperatif kanama açısından kontrol edilmiştir. Hasta her ay düzenli olarak kontrole çağrılmış ve 7 ay sonunda felç ve emboli gelişme açısından takip edilmiştir. Sonuç olarak hastada hem kanama hem de genel sağlığını etkileyecek herhangi bir komplikasyon gelişmediği belirtilmiştir.

Yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalarda diş tedavisi ve postoperatif kanama yönetimi ile ilgili literatürde henüz yeterli bilgi mevcut değildir ve daha fazla

sayıda prospektif, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. YNOA'ların diş hekimliğinde oluşturduğu risk daha çok postoperatif kanama ile ilişkilidir. Basit diş çekimi veya oral cerrahi prosedürler sonrası beklenmeyen trombotik veya kanamalı komplikasyon olasılıklarını YNOA kullanan hastalarda değerlendirmek gerekmektedir. Bu ilaçların öngörülebilir ve istikrarlı antikoagülan etkileri ve ilaç etkileşiminde daha düşük riskleri var olduğundan bu ilaçlarla birlikte diş tedavisi daha güvenli ve daha kolay olabilir. Mauprivez ve ark.<sup>94</sup> yaptıkları çalışma bizim yaptığımız çalışmaya benzerdir ama değerlendirme kriterleri bakımından bir takım farklılıklar göstermektedir. YNOA ve vit Kantagonisti kullanan hastalarda bir veya birden fazla basit diş çekimi sonrası meydana gelen kanamayı kıyaslamışlardır. Çalışmaya YNOAkullanan 31 hasta, vit K antagonisti ilaç kullanan 20 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki 21 hasta rivaroksaban, 9 hasta dabigatran, bir hasta ise apiksaban kullanmaktadır. Kontrol grubunda ise 17 hasta fluindione kullanırken, 3 hasta warfarin kullanmaktadır. Diş çekimi öncesi ilaçlar kesilmemiştir. Diş çekiminden 20 dakika sonra kalıcı sızdırma veya belirgin kanama ve ilk haftadaki kanama değerlendirilmiştir. YNOA kullanan hastaların beşinde toplam yedi diş çekim bölgesinde kanama gözlenirken, vit Kantagonisti ilaç kullanan dört hastada toplamda beş diş çekim bölgesinde kanama gözlenmiştir. Meydana gelen diş çekim bölgelerindeki kanamaların 11'i orta derece olarak sınıflandırılırken, kanamaların sadece bir tanesi spançla mekanik baskı, yara revizyonu, fibrin yapıştırıcı ve tekrar suture edilerek kontrol altına alınmıştır. Bütün kanamaların diş çekiminden sonraki ilk 3 gün içinde gerçekleştiği ve tamamının lokal hemostatik yöntemlerle kontrol altına alınabildiği belirtilmiştir. Bu sonuçların doğrulanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre YNOA kullanan hastalarda diş çekimi öncesinde YNOA kullanımına ara verilmeden diş çekiminin güvenli bir şekilde yapılabileceği ve meydana gelebilecek kanamaların lokal hemostatik yöntemler kullanılarak kolaylıkla kontrol altına alınabileceği belirtilmiştir. Çalışmanın sonuçları yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir. Ancak bu çalışmadan farklı olarak yapmış olduğumuz çalışmada, bütün gruplarda diş çekimi sonrası 20 dakikalık sürede hastaların kanama miktarlarınınölçülmesibu hastalarda lokal hemostatik yöntemlerle kanama durdurulsa bile meydana gelebilecek kanamanın hastanın mevcut durumunu etkileyip etkilemeyeceğini aynı zamanda da hangi grupta daha fazla kanamanın meydana

geldiğini belirtmeye yönelik olmuştur. Sonuçlara göre warfarin kullanan hastalarda diş çekimi sonrası meydana gelen kanama miktarı, YNOA kullanan ve sağlıklı bireylerde meydana gelen kanama miktarı ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek şekilde daha fazla ölçülmüştür. Ancak kanama miktarındaki bu anlamlı fazlalık klinik olarak anlamlı etki yaratmamıştır.

Yoshinari ve ark.<sup>95</sup> yaptıkları çalışmada 2013 ve 2015 yılları arasında YNOA kullanan hastalardan ilaç rejimine ara vermeden diş çekimi yapmışlardır. Çalışmaya dahil edilen 19 hastanın 9'u rivaroksaban, 6'sı apiksaban ve 4'ü dabigatran kullanmaktaymış. Çalışmada yaş, cinsiyet, dabigatran dozu, çekim yapılan bölge, diş sayısı, basit çekim, cerrahi çekim, ekstraksiyon süresi ve postoperatif kanama insidansı dikkate alınmıştır. Hastalardan işlem öncesi rutin tetkikler alınmış ve dabigatran kullanan hastalar için aPTT, rivaroksaban kullanan hastalar için ise PT testleri yapılmıştır. Profilaksi amaçlı hastalara işlem öncesi amoksisilin uygulanmıştır. Diş çekimi yapılan hastalarda çekim soketlerine cerrahce yerleştirilmiş ve 4.0 ipek suture edilmişlerdir. Hastalardan toplamda 23 diş çekimi yapılmış ve sadece 2'si cerrahi olarak çıkarılmıştır. Rivaroksaban kullanan bir hastada ısrarcı kanama gözlenirken, toplamda beş hastada postoperatif kanama gözlemlenmiştir. Bunlardan 3'ü rivaroksaban kullanan hastalarda iken, 2'si apiksaban kullanan hastalarda meydana gelmiştir. Dabigatran kullanan hiçbir hastada postoperatif kanama gözlenmemiştir. Çalışmada rivaroksaban kullanan hastalarda PT, dabigatran kullanan hastalarda da aPTT uzamıştır. Sonuç olarak çalışmada YNOA kullanan hastalarda diş çekimi öncesi ilaca ara verilmesine gerek olmadığı, meydana gelebilecek kanamaların lokal hemostatik önlemlerin yeterince ve dikkatli uygulanması halinde kolaylıkla kontrol altına alınabileceği belirtilmiştir. Ayrıca uzamış aPTT ve PT değerlerine sahip olan hastalarda kanama riskinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Mevcut çalışmada ise kanama miktarı ve diş çekimi sonrası 2. ve 7. günlerdeki kanama komplikasyonları karşılaştırıldığında direkt trombin inhibitörü (dabigatran) ile faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban ve apiksaban) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Diğer yandan aynı parametreler üzerinden YNOA kullanan iki grup hasta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hanken ve ark.<sup>96</sup> rivaroksaban kullanan hastalarla sağlıklı hastaları kıyaslayan oral cerrahi sonrası postoperatif kanamayı değerlendiren bir çalışma yapmışlardır.

Çalışmaya 337 hasta katılmış ve bunların 52'si rivaroksaban kullanırken, 285 hasta herhangi bir antikoagülan ya da antiplatelet ajan kullanmamaktadır. Rivaroksaban kullanan 52 hastanın sadece ikisi ek olarak aspirin kullanmaktadırlar. İşlem öncesi ilaç rejimine ara verilmemiş ya da herhangi bir doz ayarlanması yapılmamıştır. Hastaların %97'sine bir veya birden fazla diş çekimi yapılmış olup, geri kalan 10 hastaya dental implant tedavisi uygulanmıştır. Hastalar işlem sonrası 1, 3, 7, 10 ve 14. günlerde kontrole çağırılmıştır. Rivaroksaban kullanan 52 hastadan 6'sında postoperatif kanama gözlenmiş ve kontrol grubuyla aradaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Meydana gelen kanamalar kontrol altına alınmış ve durdurulmuştur. Çalışmada sonuç olarak rivaroksabanın oral cerrahi işlem sonrası kanama riskini arttırdığı belirtilmiştir. Buna rağmen meydana gelen kanamaların kısa sürede lokal önlemler ile kontrol altına alınabilir düzeyde olduğu ifade edilmiştir. Bu araştırmanın aksine, çalışmamızda, rivaroksaban ve apiksaban kullanan hastalarda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla kanama miktarı ve kanama komplikasyonu belirlenmemiştir. Ayrıca rivaroksaban kullanan hastalarda yapılan basit diş çekimi sonrası meydana gelen kanamaların hepsi kontrol altına alınmış ve hemostazı sağlamak amaçlı lokal hemostatik yöntemlerden yararlanılmıştır.

Bu çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen venöz kan ile yapılan biyokimyasal tetkiklerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. Diğer yandan INR değeri Faktör Xa inhibitörü ve Warfarin grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. K vitamini antagonisti olan warfarini kullanan hastalarda INR değerinin  $>1,5$  olması normaldir. Diğer yandan Faktör Xa inhibitörü kullanan hastalarda da INR değerinin normalden bir miktar yüksek bulunması beklenen bir sonuçtur. Nitekim bu çalışmada FaktörXa inhibitörü grubunda INR değeri ortalama  $1,81\pm 1,3$  olarak gözlenmiştir. Buna rağmen FaktörXa inhibitörü kullanan hastalarda INR takibine gerek yoktur ve sabit doz kullanımı tercih edilmektedir. Sadece direkt trombin inhibitörü grubunda değerlendirilen ve ortalama  $106,05\pm 29,883$  olarak ölçülen trombin zamanının normal değer olan 14-21 sn aralığından yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Yapılan istatistiksel analizde trombin zamanı ile kanama miktarı arasında korelasyon saptanmamıştır. Yine sadece faktörXa inhibitörü grubunda değerlendirilen ve ortalama  $2,98\pm 9,20$  UI/ml olarak ölçülen antiFaktörXa'nın normal değer olan 0,00-0,10 UI/ml yüksek çıkması da beklenen bir

durumdur. Yapılan istatistiksel ölçümde antiFaktörXa ile kanama miktarı arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda YNOA kullanan hastalardabasit diş çekimi gibi minör oral cerrahi işlemlerini ilaç rejiminde herhangi bir değişiklik yapılmadan gerçekleştirilebileceği görüşü savunulmaktadır. Ancak, majörcerrahi tedavilerde ve/veya böbrek yetmezliği, ileri yaş veya antitrombosit tedavi alan hastalarda yeni nesil oral antikoagülanların kesilmesi düşünülebilir. Ayrıca warfarin kullanan hastalarda INR<4'ün altında olduğu durumlarda diş çekiminin güvenli bir şekilde ilaca ara verilmeden yapılabileceği görüşü desteklenmektedir. Bununla birlikte daha fazla kanamanın olabileceği cerrahi işlemler öncesi YNOA kullanan hastalarda ilaca ara verilmeden işlem yapılabilmesinin değerlendirilebilmesi amacıyla kontrollü çalışmaların gerekli olduğu açıktır. Dental işlem öncesi yeni nesil oral antikoagülan alan hastalarda işlem öncesi düşük kanama riski için özel dikkat gerekmektedir. Genellikle, tek diş çekimi gibi basit cerrahi işlemlerde yeni nesil oral antikoagülanların uygulamasına ara verilmesine ihtiyaç yoktur. Her geçen gün yeni nesil oral antikoagülanlarla tedavi edilen hastaların sayısı artmasına rağmen, bu grup hastalarda dental tedavi için işlem öncesi yapılması gerekenler netlik kazanmamıştır. Bu nedenle, oralcerrahi işlemlere bağlı hemostaz ve kanama riskini incelemek için klinik olarak daha fazlaprospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. O zamana kadar dişhekimlerinin, uygun tedavi planlamalarını yapmak ve riskleri karşılaştırmak için de mevcut çalışmaları esas almalarında yarar vardır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1- Oral cerrahi girişim planlanan ve oral antikoagülan kullanan hastalar işlem sırasında ve sonrasında oluşabilecek kanama riski açısından detaylı olarak değerlendirilmelidir, gerekli tedbirler alınmalıdır ve takip edilmelidir.
- 2- Warfarin kullanan hastalarda (Grup3) diş çekimi sonrası meydana gelen kanama miktarı YNOA kullanan (Grup1 ve Grup 2) ve sağlıklı olan bireylere (Grup 4) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulunmuştur. Bu durum klinik olarak önemli bir risk oluşturmamıştır. En az kanama miktarı dabigatran kullanan (Grup 1) hastalarda ölçülmüş olmakla birlikte bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.
- 3- Direkt trombin inhibitörü olan dabigatran etexilate ve anti faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban ve apiksaban kullanan hastalar kanama miktarı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca her iki gruptaki kanama miktarı kontrol grubuyla kıyaslandığında benzer sonuçlar elde edilmiştir.
- 4- Surgicel® ve suture uygulaması gibi lokal hemostatik yöntemler ile bütün gruplarda etkin bir kanama kontrolü sağlanmıştır.
- 5- Diş çekimi sonrası 2. ve 7. gün kontrollerde hiçbir grupta hastanın hastane şartlarında takip edilmesine sebep olan ileri derecede kanama gözlenmemiştir. Hastalarda, çekim yerinde veya başka bir odakta infeksiyon ve tromboemboli gelişmemiştir. Bir haftalık takip süresinde lokal iyileşme ve genel sağlık açısından bir problem gözlenmemiştir.
- 6- Diş çekimi sonrasındaki ikinci gün kontrolde kanama komplikasyonu açısından warfarin grubunda diğer gruplarla kıyasladığımızda, daha fazla kanama komplikasyonu görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı dönemde, YNOA grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Diş çekiminden sonraki yedinci gün kontrolde kanama komplikasyonu açısından tüm gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.
- 7- Çalışmamızın sonuçlarına göre YNOA kullanan hastalarda, ilaç kesilmeden yapılan basit diş çekimi gibi minör oral cerrahi girişimler lokal hemostatik

önlemler eşliğinde, kanama açısından önemli bir risk oluşturmadan gerçekleştirilebilir.

- 8- Warfarin kullanan hastalarda  $INR < 4$  olduğu durumlarda basit diş çekiminin lokal hemostatik önlemler ile güvenli bir şekilde yapılabileceği önerilmektedir.
- 9- Daha fazla kanamanın beklenebileceği diğer oral cerrahi girişimler öncesi YNOA kullanan hastalarla ilgili ilaç rejiminin düzenlenmesine yönelik daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Peterson, Ellis, Hupp T: No Title. In: Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery,. 6th ed. Missouri, 2014:90–92.
2. Darby I, Chen S, Poi R De: Ridge preservation: what is it and when should it be considered. Aust Dent J 53: 11, 2008.
3. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T: Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. Int J Periodontics Restorative Dent 23: 313, 2003.
4. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J: Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. J Clin Periodontol 30: 809, 2003.
5. WINTROBE: Haematology. Mc GrawHill press, 1998.
6. ömer bozdoğan: fizyoloji. In: fizyoloji. ankara: palme yayıncılık, 2000:165.
7. E B: No Title. In: William's Hematology. McGraw-Hill. p, 2001:1941.
8. Moran TA, Viele CS: Normal Clotting. Semin Oncol Nurs 21: 1, 2005.
9. Solakoğlu (Aydın) Z.: No Title. In: Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji, Guyton & Hall, Çeviri. 10th ed. istanbul: İstanbul: Nobel Kitap Kitabevleri, 2033:281–286.
10. N. B: Kan Hastalıkları ve Kanama Bozukluklarının Dişhekimliği Açısından Önemi. istanbul: Veziroğlu Matbaası, 1995.
11. Aydınlar A, Alper E, Cankur NŞ, Cordan J ÇE: Kardiyoloji. In: Kardiyoloji. bursa, 2004:123–157.
12. Çağatay G, Soydan İ, Akıllı A GC: Klinik kardiyoloji. In: Klinik kardiyoloji. izmir, 2004:115–130.
13. A T: İç hastalıkları. izmir: Ege Üniv. Mat., 1994.
14. Brian P.Griffin, MD F: kardiyovasküler hastalıklar el kitabı. In: kardiyovasküler hastalıklar el kitabı. 4th ed., 2014:3/314-322.
15. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ: Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 86: 516, 2001.
16. Watson T, Shantsila E, Lip GY: Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet 373: 155, 2009.
17. Gage BF: Selecting Patients With Atrial Fibrillation for Anticoagulation: Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin. Circulation 110: 2287, 2004.
18. Rosendaal FR: Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet (London, England) 353: 1167, 1999.
19. Stefano V De, Finazzi G, Mannucci PM: Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. Blood 87: 3531, 1996.



20. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U: Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 76: 651, 1996.
21. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 1004, 1993.
22. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronde H de, Velden PA van der, Reitsma PH: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369: 64, 1994.
23. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM: High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol* 14: 1080, 1994.
24. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88: 3698, 1996.
25. Paganin F, Laurent Y, Gaüzere BA, Blanc P, Roblin X: Pulmonary embolism on non-stop flights between France and Reunion Island. *Lancet (London, England)* 347: 1195, 1996.
26. Eekhoff EM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP: Minor events and the risk of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 83: 408, 2000.
27. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE: A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 151: 933, 1991.
28. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo M V, Gutierrez OH, Manzione J V, Cox C, Marder VJ: A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 19: 1021, 1994.
29. Lanzkowsky. P: Disorders of Coagulation. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th ed. new york, 2005:295–322.
30. Hoffman MH MD: A cell-based model of hemostasis. In: *Thromb Hemost.*, 2001:85:958-65.
31. Renné T, Gailani D: Role of Factor XII in hemostasis and thrombosis: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5: 733, 2007.
32. Nakao T, Yamane T, Katagami T, Shiota M, Izumi Y, Samori T, Hino M, Iwao H: Severe prekallikrein deficiency due to a homozygous Trp499Stop nonsense mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 22: 337, 2011.
33. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA: Minimum specimen volume requirements for routine coagulation testing: dependence on citrate concentration. *Am J Clin Pathol* 109: 595, 1998.
34. Hirsh J, Poller L: The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 154: 282, 1994.
35. D'Angelo A, Seveso MP, D'Angelo S V, Gilardoni F, Dettori AG, Bonini P: Effect of clot-detection methods and reagents on activated partial thromboplastin time (APTT). Implications in heparin monitoring by APTT. *Am J Clin Pathol* 94: 297, 1990.

36. JIM RT: A study of the plasma thrombin time. *J Lab Clin Med* 50: 45, 1957.
37. Aydođdu P dr. isme.: kan hastalıkları. malatya, 2005.
38. J H: Oral Anticoagulant Drugs. In: *N Engl J Med.*, 1991:324:1865-1875.
39. T. Ö: Dişhekimliği Cerrahisi. istanbul: Renk İş Ofset, 1990.
40. Kwon PH LD: No Title. In: *Clinician's manual of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2nd ed. Illinois: Quintessence Publishing Co., 1997:111–114.
41. STEINBERG, M.J., MOORES JF: Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures. In: *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 1995:80:175-177.
42. E ÖD: Farmakoloji. In: *Farmakoloji.*, :363–365.
43. Gacar N, Komsuođlu B UT: Kalp– Damar Hastalıkları Farmakolojisi. In: *Kalp– Damar Hastalıkları Farmakolojisi*. 1st ed. kocaeli: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2005:223–254.
44. Cawson RA, Spector RG SA: No Title. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Inc., 1995.
45. J. H: Anticoagulants: the old and the new. In: *Hematology. Educ B Am Soc Hematol*: 74, 1996.
46. Koopman MW BH: Low-molecular-weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Intern Med*: 128:1037, 1998.
47. prof.dr.S.Ođuz Kayaalp: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. In: *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 11th ed. ankara, 2005:490–493.
48. Kern WF: Hemostasis and thrombosis. *PDQ Hematol*: 381, 2002.
49. Duncan JM, Cooley DA, Reul GJ, Ott DA, Hallman GL, Frazier OH et al.: Durability and low thrombogenicity of the St. Jude Medical valve at 5-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 42: 500, 1986.
50. Current concepts of thrombosis prevalent trends of diagnosis and managemen. *Med Clin North Am*, 1998.
51. Sariođlu T, Erek E, Yalçınbaş YK SE: İstanbul Kalp Cerrahisi Vakfı Oral Antikoagülyasyon Tedavisi Hasta Kılavuzu. istanbul: Eczacıbaşı İlaç Paz., 1995.
52. gernalyn frandsen SS pennignton: Abrams'ın klinik ilaç tedavisi. In: *Abrams'ın klinik ilaç tedavisi.*, 2014:7/113.
53. Stangier J: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Oral Direct Thrombin??Inhibitor Dabigatran Etexilate. *Clin Pharmacokinet* 47: 285, 2008.
54. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D: Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Dabigatran Etexilate. *Clin Pharmacokinet* 49: 259, 2010.
55. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W: The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metab Dispos* 36: 386, 2008.
56. Ryn J van, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, Clemens A: Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 103: 1116, 2010.

57. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, Rathgen K, Svärd R: Pharmacokinetic Profile of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Healthy Volunteers and Patients Undergoing Total Hip Replacement. *J Clin Pharmacol* 45: 555, 2005.
58. Levy JH, Key NS, Azran MS: Novel Oral Anticoagulants. *Anesthesiology*: 1, 2010.
59. Rs M: Novel oral anticoagulants for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol* 3: 227, 2010.
60. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 375: 807, 2010.
61. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, Gersh BJ, Granger CB, Hanna M, Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJV, Verheugt FWA, Wallentin L: Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J* 159: 331, 2010.
62. Rivaroxaban (Xarelto)--a new oral anticoagulant. *Med Lett Drugs Ther* 53: 65, 2011.
63. Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 159: 340, 2010.
64. FDA: Food and Drug Administration. Draft briefing document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee.(2011).
65. Garcia D, Libby E, Crowther MA: The new oral anticoagulants. *Blood* 115: 15, 2010.
66. Crowther MA, Warkentin TE: Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 111: 4871, 2008.
67. Castellone DD, Cott EM Van: Laboratory monitoring of new anticoagulants. *Am J Hematol*: NA, 2010.
68. LASSEN MR, DAVIDSON BL, GALLUS A, PINEO G, ANSELL J, DEITCHMAN D: The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 5: 2368, 2007.
69. BULLER H, DEITCHMAN D, PRINS M, SEGERS A: Efficacy and safety of the oral direct factorXa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 6: 1313, 2008.
70. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ: Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. *N Engl J Med* 361: 594, 2009.
71. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM: Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med* 363: 2487, 2010.
72. WONG PC, CRAIN EJ, XIN B, WEXLER RR, LAM PYS, PINTO DJ, LUETTGEN JM, KNABB RM: Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro , antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 6: 820, 2008.
73. WONG PC, WATSON CA, CRAIN EJ: Arterial antithrombotic and bleeding time effects of apixaban, a direct factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy in rabbits. *J Thromb Haemost* 6: 1736, 2008.

74. Ziffer AM, Scopp IW, Beck J, Baum J, Berger AR: Profound Bleeding after Dental Extractions during Dicumarol Therapy. *N Engl J Med* 256: 351, 1957.
75. WRIGHT IS, BECK DF, MARPLE CD: Myocardial infarction and its treatment with anticoagulants; summary of findings in 1031 cases. *Lancet (London, England)* 266: 92, 1954.
76. Kirkwood TB: Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 49: 238, 1983.
77. Craig S. Kitchens, MD, Barbara A Konkle, MD and Craig M. Kessler M: *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed., 2013.
78. Recinos G, Inaba K, Dubose J, Demetriades D, Rhee P: Local and systemic hemostatics in trauma: a review. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 14: 175, 2008.
79. Akal ÜK, Pektaş Ö CT: Oral Cerrahi Uygulamalarında Lokal Hemostaz Amacıyla yeni bir Fibrin Yapıştırıcı (Bioglu) Kullanımının Klinik Açısından Değerlendirilmesi. *Türk Oral Maksillofas Cer Derg* 6: 1, 2002.
80. Cıplı HS, Kosar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroğlu İC, Gökler H, Özdemir O, Koroglu M, Kirazlı S, Fırat HC: In Vivo Hemostatic Effect of the Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper in Rats Pretreated With Warfarin. *Clin Appl Thromb* 15: 270, 2009.
81. Lippert S, Gutschik E: Views of cardiac-valve prosthesis patients and their dentists on anticoagulation therapy. *Scand J Dent Res* 102: 168, 1994.
82. Wahl MJ: Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 131: 77, 2000.
83. Michaels L: Recurrence of thromboembolic disease after discontinuing anticoagulant therapy. A study of factors affecting incidence. *Br Heart J* 32: 359, 1970.
84. Shin-Yu Lu a, b\*, Chi-Yu Tsai a, b, Sheng-Nan Lu b C, Liang-Ho Lin a B: Is alteration of warfarin regimen necessary before dental extractions in Taiwanese patients? Results of a retrospective cohort study. *J Dent Sci* 10: 352, 2015.
85. Salam S, Yusuf H, Milosevic A: Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 45: 463, 2007.
86. Khalil H, Abdullah W: Dental extraction in patients on warfarin treatment: a series of 35 patients. *Clin Cosmet Investig Dent*: 65, 2014.
87. Devani P, Lavery KM, Howell CJ: Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 36: 107, 1998.
88. O'Connell JE, Stassen LFA: New oral anticoagulants and their implications for dental patients. *J Ir Dent Assoc* 60: 137.
89. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139, 2009.
90. Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A: Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J* 59: 296, 2014.
91. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A, Radaelli F,

- Knight E, Gralnek IM, Hassan C, Dumonceau J-M: Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut* 65: 374, 2016.
92. Firriolo FJ, Hupp WS: Beyond warfarin: The new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113: 431, 2012.
93. Romond KK, Miller CS, Henry RG: Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116: e191, 2013.
94. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V: Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 122: e146, 2016.
95. Yoshinari Morimoto , Chizuko Yokoe , Yuko Imai , Megumi Sugihara TF: Tooth extraction in patients taking nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *J Dent Sci* 11, 2016.
96. Hanken H, Gröbe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J, Koehnke R, Al-Dam A, Eichhorn W: Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig* 20: 1279, 2016.

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Antakya’ da doğdu. İlköğrenimini Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu’ nda, lise eğitimini Adana Ticaret Odası (ATO) Anadolu Lisesi’ nde tamamladı. 2011 yılında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’ nden mezun oldu. 2012 yılında sonbahar dönemi DUS sınavında başarılı olarak Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı’ na atanmıştır. Halen çalışmasına devam etmektedir.

