

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**WARFARIN VE HEPARİN KULLANIMININ DİŞ ÇEKİMİNE
BAĞLI OLUŞAN KANAMA ÜZERİNE ETKİLERİNİN KLİNİK VE
LABORATUVAR DEĞERLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. Ebru Deniz KARSLI GÜREL

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI

Prof. Dr. Emin ESEN

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından
SBE2002D30 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:.....

ADANA - 2006

KABUL VE ONAY FORMU

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “**WARFARIN VE HEPARİN KULLANIMININ DIŞ ÇEKİMİNE BAĞLI OLUŞAN KANAMA ÜZERİNE ETKİLERİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09 / 10 / 2006

Prof. Dr. Emin ESEN
Çukurova Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ferda TAŞAR
Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Esmeray ACARTÜRK
Çukurova Üniversitesi

Doç. Dr. M. Cenk HAYTAÇ
Çukurova Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ
Çukurova Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulununtarih vesayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Halil KASAP
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu projenin gerçekleştirilmesinde sonsuz emek ve katkıları olan, kendime her zaman örnek alacağım ve birer bilge olarak daima izlerinde yürüyeceğim değerli büyüklerim, danışman hocam Prof. Dr. Sayın Emin ESEN başta olmak üzere, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sayın Esmeray ACARTÜRK' e, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Z. Nazan ALPARSLAN' a,

Çalışmamızın klinik aşamasında hastalarımızın yatış ve laboratuvar takiplerini gerçekleştiren Kardiyoloji Anabilim Dalı Doktorları Sayın Onur AKPINAR ve Sayın Tansel YILDIRAN' a, kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakım ünitesinin değerli çalışanlarına,

Çalışmamızın her aşamasında eşsiz desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sayın Yakup ÜSTÜN' e, asistan arkadaşlarım Diş Hekimi Sayın Özgür ERDOĞAN' a, Diş Hekimi Sayın M. Emre BENLİDAYI' ya ve Diş Hekimi Sayın Alper YILDIZ' a,

Bugünlere gelmemde sonsuz sevgi ve inançlarıyla hep yanımda olan, yürümek istediğim yola yorulmadan ışık tutan, sevgili annem, babam, kardeşim ve babaanneme,

Doktora tezimi bitirmem konusunda en az benim kadar heyecan ve sorumluluk duyup, her türlü desteği gösteren sevgili eşime,

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle,

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diş Çekimi ve Sistemik Durumlar	2
2.2. Hemostaz ve Pıhtılaşma	3
2.2.1. Pıhtılaşma Mekanizması	4
2.2.2. Protrombinin Trombine Dönüşmesi	4
2.2.3. Fibrinojenin Fibrine Dönüşmesi ve Pıhtı Oluşumu	5
2.2.3.1. Ekstresek Yol	5
2.2.3.2. İntresek Yol	5
2.3. Damar İçi Antikoagülanlar	6
2.4. Koagülopatiler	7
2.5. Antikoagülan İlaçlar	8
2.5.1. Heparin	8
2.5.1.1. Heparinin Etki Mekanizması	9
2.5.1.2. Heparinin Kullanım Endikasyonları	9
2.5.1.3. Heparinin Kullanılmaması Gereken Durumlar	9
2.5.1.4. Heparin Ünitesi	10
2.5.1.5. Heparinin Emilimi, Metabolizma ve Atılımı	11
2.5.2. Oral Antikoagülanlar	11
2.5.2.1. Kumarin Türevleri	11
2.5.2.1.1. Kumarin Türevlerinin Farmakolojik Etkisi	11
2.5.2.2. İndandion Bileşikleri	13
2.5.2.3. Oral Antikoagülanların Diğer İlaçlarla Etkileşimleri	13
2.6. Kalp Kapağı Hastalıkları ve Kapak Protezleri	14
2.6.1. Mitral Kapak Hastalıkları	14
2.6.1.1. Mitral Kapak Darlığı	14
2.6.1.2. Mitral Kapak Yetersizliği	15
2.6.2 Aort Kapak Hastalıkları	15
2.6.2.1. Aort Kapak Darlığı	15
2.6.2.2. Aort Kapak Yetersizliği	16
2.6.3. Triküspit Kapak Hastalıkları	16
2.6.3.1. Triküspit Yetersizliği	16
2.6.3.2. Triküspit Darlığı	16
2.6.4. Pulmoner Kapak Hastalıkları	17
2.6.4.1. Pulmoner Darlık	17

2.6.4.2. Pulmoner Yetersizlik	17
2.6.5. Tek Kapakta Kombine Lezyonlar	17
2.6.6. Çoklu Kapak Hastalıkları	18
2.6.7. Kapak Hastalıklarının Kalp Dışı Cerrahi ve İnvazif Girişimlere Hazırlanması	18
2.6.8. Yapay Kalp Kapaklarının Sınıflandırılması	19
2.6.8.1. Mekanik Kapaklar	20
2.6.8.1.1. Top Kapaklar	20
2.6.8.1.2. Disk Kapaklar (Tek yaprakçık)	20
2.6.8.1.3. İki Yaprakçık Kapaklar	20
2.6.8.2. Biyolojik Kapaklar	20
2.6.8.2.1. Otogreft	20
2.6.8.2.2. Homogreft	20
2.6.8.2.3. Domuz Heterogrefti	21
2.6.8.2.4. Sığır Perikardiyal Heterogreft	21
2.6.9. Yapay Kapak Komplikasyonları	21
2.6.10. Yapay Kalp Kapağı Olan Hastaların İzlenmesi	21
2.6.10.1. İnfektif Endokardit	21
2.6.10.2. Antibiyotik Profilaksisi	22
2.6.10.3. Diş ve Ağızla İlgili Girişimler	22
2.6.10.4. Dental, Oral Solunum Sistemi veya Özefagus ile İlişkili Girişimlerde Önerilen Profilaksi Rejimleri	23
2.6.11. Terapötik Antikoagülasyon	25
2.6.11.1. Antitrombotik Tedavi	25
2.6.11.2. Antikoagülasyonda Tedavi Düzeyinin Aşılması	25
2.6.11.3. Kalp Dışı Cerrahi veya Diş Tedavisi Uygulanacak Hastalarda Antitrombotik Tedavi	26
2.6.12. Yapay Kapaklarda Tromboz	26
2.7. Lokal Hemostatik Ajanlar	28
2.8. Mekanik Kapak Protezi Kullanan Hastalarda Diş Çekimi	29
3. BİREYLER VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	49
EKLER	
EK-1 Hasta Çalışma Raporu	55
EK-2 Etik Kurul Raporu	56
EK-3 Hasta Onam Formu	57
ÖZGEÇMİŞ	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Warfarin sodyumun kimyasal formülü	13
Şekil 4.1. Gruplardaki kanama değerleri	34
Şekil 4.2. Grup 1, 2 ve 3' ün INR değerleri	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Dental, oral, solunum ve özefagus ile ilişkili girişimlerde infektif endokardit profilaksisi	24
Çizelge 2.2.	Protez kalp kapaklarında önerilen antitrombotik tedavi	25
Çizelge 4.1.	Gruplardaki kanama miktarı (mg) ve INR değerleri	33
Çizelge 4.2.	Gruplar arası kanama ve INR değerleri karşılaştırması	35
Çizelge 4.3.	Warfarin grubu ve kontrol grubunun kanama değerlerinin karşılaştırılması	35
Çizelge 4.4.	DMAH grubu ve kontrol grubunun kanama değerlerinin karşılaştırılması	36
Çizelge 4.5.	SH grubu ve kontrol grubunun kanama değerlerinin karşılaştırılması	36
Çizelge 4.6.	Diş çekimi sonrası gruplardaki tampon kullanımı	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	Adenozindifosfat
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ANOVA	Analysis of Variation (varyans analizi)
ASA	Asetil Salisilik Asit
dak	Dakika
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
GİS	Gastrointestinal Sistem
HCl	Hidroklorür
INR	International Normalized Ratio (uluslararası normalleştirilmiş oran)
IU	International Unit (uluslararası ünite)
İM	İntramüsküler
İV	İntravenöz
K ⁺	Potasyum
kg	Kilogram
LMWH	Low Molecular Weight Heparin (düşük molekül ağırlıklı heparin)
LSD	Least Significant Difference
mg	Miligram
MI	Miyokard İnfarktüs
ml	Mililitre
(+)	Pozitif
PRP	Platelet Rich Plasma(Trombositten Zengin Plazma)
PTT	Parsiyel Tromboplastin Zamanı
PT	Protrombin Zamanı
RES	Retikuloendotelial Sistem
SC	Subkütan
SH	Standart Heparin
sn	Saniye
TY	Triküspit Yetersizlik
UFH	Unfractioned Heparin
YTL	Yeni Türk Lirası

ÖZET

Warfarin ve Heparin Kullanımının Diş Çekimine Bağlı Oluşan Kanama Üzerine Etkilerinin Klinik ve Laboratuvar Değerlerle Karşılaştırılması

Kardiyovasküler hastaların sistemik durumları çoğu zaman dental tedavilerin ertelenmesine ve bunun sonucunda diş çekimini gerektiren dental problemlere sebep olmaktadır. Çürük dişler birer infeksiyon odağı olarak kalp kapak hastalığı olan veya kalp kapak protezi taşıyan hastalar için hayati tehlike oluşturmaktadır. Bu hastalarda kanama riskini en aza indiren, bunun yanında terapötik antikoagülasyonun sürdürülmesine izin veren “warfarin yerine heparin uygulaması” diş çekimi işlemi için güvenli ve kontrollü bir protokol oluşturmuştur. Ancak bu protokolün diş çekimi gibi minör ağız cerrahi işlemleri için uygulanması, hastanede yatırılarak tedaviyi gerektirdiğinden önemli iş gücü ve zaman kaybı ve yüksek tedavi harcamalarına sebep olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı INR değeri 1-4 aralığında olan hastalarda warfarin kullanımına ara vermeden, lokal hemostatik önlemler alınarak gerçekleştirilen diş çekiminin güvenilirliğini değerlendirmektir.

Araştırmamızda diş çekimi planlanan hastalar dört gruba ayrılmıştır;

*Warfarin kullanımı değiştirilmeyen hasta grubu (Grup 1)

*Warfarin yerine Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) uygulanan hasta grubu (Grup 2)

*Warfarin yerine Standart Heparin (SH) uygulanan hasta grubu (Grup 3)

*Sağlıklı bireylerden oluşan ve her hangi bir ilaç kullanmayan kontrol grubu (Grup 4)

Dört grupta da diş çekimleri gerçekleştirildikten sonraki 20 dakika içinde meydana gelen kanama miktarları değerlendirildi. İlk üç gruptaki hastaların işlem gününde INR değerleri kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizi varyans analizi (ANOVA), Fisher' in LSD post hoc testi, Student's t-test ve Pearson' ın Korelasyon ve Ki-kare testleri ile gerçekleştirildi.

Bu araştırmanın sonuçları warfarin kullanmakta olan ve INR değeri 1-4 aralığında olan hastalarda lokal hemostatik önlemlerin alınmasıyla gerçekleştirilen diş çekimi işleminin kanama açısından önemli bir risk oluşturmadığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Diş çekimi, Heparin, Kanama, Warfarin

ABSTRACT

Comparison of the Effects of Warfarin and Heparin on Bleeding Caused by Dental Extraction (A Clinical Study)

Postponement of the dental treatment of cardiovascular patients generally results in dental problems requiring tooth extraction. Focal infection caused by dental decay could be life-threatening for the patients with cardiac valvular disease or valvular prosthesis. Replacement of warfarin with heparin composes a safe and well controlled protocol for dental extractions in such patients, as it minimizes the risk of bleeding and allows for maintaining the therapeutic anticoagulation. However, since this protocol requires hospitalization, its application for minor oral surgical procedures such as dental extraction is time consuming, interferes with labor and leads to elevated treatment expenses.

The aim of this study is to evaluate the safety of dental extraction without altering the warfarin regimen in patients with an INR value ranging 1- 4.

Patients who were to undergo tooth extraction divided into four groups as follows;

*Patients receiving warfarin (Group 1)

*Patients receiving Low Molecular Weighted Heparin (LMWH) instead of warfarin (Group 2)

*Patients receiving unfractionated heparin (UFH) instead of warfarin (Group 3)

*Control group consisting of healthy individuals receiving no medication (Group 4)

Total amount of bleeding (mg) was measured for 20 minutes after tooth extraction. The INR values on the operative day were recorded in the first three groups. The results were statistically analyzed by analysis of variance (ANOVA), Fisher's LSD post hoc, Pearson's correlation, Chi-square and Student's t-test.

The results of this study suggest that, with the aid of local hemostatic agents dental extraction of patients receiving warfarin, who have an INR value ranging from 1 to 4, could be carried out without a significant risk of bleeding.

Key words: Bleeding, Dental extraction, Heparin, Warfarin.

1. GİRİŞ

Kalp kapağı protezi taşımakta olan hastalar, tromboemboli riskine karşı, yaşamları boyunca oral antikoagölan ilaçlar kullanmaktadırlar. Bu ilaçlar, hastalarda kanama eğilimini artırmaktadır. Kanama eğiliminin ilaç kullanımına bağlı olarak artması, bu hasta grubunda kanama beklenen tüm tedavilerin hastane ortamında gerçekleştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu hasta grubunda çoğu zaman diş tedavileri ertelenmektedir. Kalp kapağı protezi taşıyan hastalarda çürük dişlerin infeksiyon odağı oluşturarak genel sağlık durumu açısından tehdit oluşturması nedeniyle bu hastaların altı aylık aralıklarla diş hekimi muayenesinden geçirilerek koruyucu diş hekimliği uygulamalarıyla iyi bir oral hijyene kavuşturulması büyük önem taşımaktadır.

Bu hastalarda kanama riskini en aza indiren, bunun yanında terapötik antikoagülasyonun sürdürülmesine izin veren “warfarin yerine heparin uygulaması” diş çekimi işlemi için güvenli ve kontrollü bir protokol oluşturmuştur. Ancak bu protokolün diş çekimi gibi minör ağız cerrahi işlemleri için uygulanması, hastanede yatırılarak tedaviyi gerektirdiğinden önemli iş gücü ve zaman kaybı ve yüksek tedavi harcamalarına sebep olmaktadır. Bu nedenle basit cerrahi girişimlerin “yatırılarak tedavi” protokolu yerine “ayaktan tedavi” hizmeti şeklinde verilebilmesi için alternatif yöntemler ve bu yöntemlerin hasta sağlığı bakımından güvenilirliği araştırma konusu olmuştur. Çalışmamızın amacı literatürdeki bilgiler ışığında warfarin ile antikoagölan tedavi altında olan hastalarda diş çekimi gibi minör oral cerrahi girişimler için standart heparin replasman tedavisine güvenilir bir alternatif bulmaktır. Bu amaçla çalışmamızda warfarin kullanmakta olan bir grup hastada ilaç rejiminde değişiklik yapılmadan, lokal hemostatik önlemlerle diş çekimi yapılmasının güvenilirliği araştırılacaktır. Bu şekilde tedavi edilen hastalar, warfarin tedavisinin kesilerek standart heparin ile değiştirildiği hasta grubu, standart heparin replasman tedavisi yerine düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan hasta grubu ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu diş çekimine bağlı oluşan kanama miktarı ve diğer komplikasyonlar bakımından birbirleriyle karşılaştırılacaktır. Bu 4 grup hastada gerçekleştirilen diş çekimlerinden sonraki kanama miktarı, lokal hemostatik girişimlerin etkinliği ve komplikasyonların sıklığı değerlendirilecektir. INR değeri ile diş çekimi sonucunda oluşan kanama miktarı arasındaki ilişki değerlendirilerek INR'nin oluşacak kanama miktarı ve komplikasyonlar için anlamlı bir gösterge olup olmayacağı değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Çekimi ve Sistemik Durumlar

Diş çekimi, dental tedaviler içinde tercih edilecek en son tedavi seçeneğidir. Dişin onarılamayacak derecede aşırı harabiyeti veya fokal infeksiyon odağı oluşturarak genel sağlık durumunu tehdit etmesi diş çekimi kararının verildiği durumlardan bazılarıdır.

Dental tedavilerde tedavi planını etkileyen en önemli etmenlerden birisi hastanın özgeçmişidir. Tedaviyi alacak bireyin geçirilmiş veya geçirmekte olduğu sistemik bir hastalık, bu hastalığın seyri ve tedavisi amacıyla kullanmakta olduğu ilaçlar, daha önceki tüm medikal tedavileri sırasında karşılaştığı sorunlar, planlanacak tedaviyi ve uygulanacak ilaçların seçimini etkilemektedir.

Dental tedavilerde dikkat edilmesi gereken sistemik durumlar¹:

- Medikal Problemler

1- Kardiyovasküler hastalıklar

A) İskemik Kalp Hastalıkları

- Anjina pectoris
- Miyokard infarktüsü
- Koroner arter by-pass greft
- Koroner anjiyoplasti
- Serebrovasküler atak

B) Disritmiler

C) İnfektif endokardite rastlanabilecek kalp anomalileri

D) Konjestif Kalp Hastalıkları (Hipertrofik Kardiyomyopati)

2- Pulmoner Hastalıklar

A) Astım

B) Kronik obstrüktif pulmoner hastalıklar (KOAİ)

3- Renal Problemler

A) Böbrek diyalizi

B) Böbrek transplantasyonu

C) Hipertansiyon

4- Karaciğer Hastalıkları

- A) Karaciğer yetmezliği
- 5- Endokrin Hastalıklar
- A) Diabetes mellitus
- B) Adrenal Yetmezlik
- C) Hipertiroidizm
- D) Hipotiroidizm
- 6- Hematolojik Problemler
- A) Herediter koagülopatiler
- B) Terapötik antikoagülasyon
- 7- Nörolojik Hastalıklar
- A) Nöbetler
- B) Etanolizm (alkolizm)
- 8-Gebelik ve Emzirme Dönemi

Minör oral cerrahi girişimlerin tümünde; travma, kanama, yara iyileşmesi gibi aşamalar geçirildiğinden diğer diş tedavi yöntemlerine nazaran, tıbbi tedavi ve kontrolü sürmekte olan sistemik hastalıklar açısından daha çok dikkat gerekmektedir.

Diş çekimi, çekimi planlanan dişin durumuna göre; kapalı (basit) veya açık (komplike) diş çekimi olarak gerçekleştirilebilmektedir. Her durumda kanamalı bir işlem olduğundan, uygulama öncesi kanamanın fazla olmaması için önlemler alınmakta, işlemin ardından kanama kontrolü yapılmakta, hastaya da bu konuda dikkat edilmesi gereken noktalar hatırlatılmaktadır. Basit diş çekiminde az miktarda kanama beklenirken, açık diş çekiminde çalışılan saha genişlediği için beklenen kanama daha fazladır. Çalışılacak bölgedeki anatomik özellikler, olası patolojik oluşumlar ve bireysel pıhtılaşma özellikleri de kanamanın seyrini değiştirebilecek diğer faktörlerdir.

2.2. Hemostaz ve Pıhtılaşma

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Damar yırtılması veya zedelenmesi takiben;

- 1- Şiddetli damar daralması²
- 2- Trombosit tıkaçının oluşması^{2,3}
- 3- Kanın pıhtılaşması^{2,3}

4- Yaralı bölgede fibröz dokunun gelişmesi ve yarayı onarması yoluyla hemostaz gerçekleşmektedir⁴.

Kan damarı yaralanınca damar çeperi daralır. Daralma, sinirsel refleksler, yerel miyojenik spazm, zedelenen dokudan ve trombositlerden açığa çıkan tromboksan A₂ gibi etkenler aracılığı ile gerçekleşir⁴.

Trombosit tıkaç damarda oluşan küçük bir deliği tıkayabilir. Trombositler kesik bir damar yüzeyine temas ettiklerinde şişmeye ve düzensiz bir biçim almaya başlarlar. Trombositler adenzindifosfat (ADP) salgırlar. ADP ile tromboksan A₂ bölgedeki trombositleri aktive ederek ilk aktive olan trombositte yapışmalarını sağlar ve böylece trombosit tıkaç oluşur⁴.

Hemostazı sağlayan üçüncü mekanizma kanın pıhtılaşmasıdır. Eğer damar hasarı ciddiye pıhtılaşma 15-20 saniye içinde, hafifse 1-2 dakika içinde başlar. Damarın çok büyük olmadığı durumlarda hasar 3-6 dakika sonra tüm damar açıklığı pıhtıyla kapatılacak şekilde onarılmış olur. 20 dakika ile bir saat arasında pıhtının büzüşmesiyle damarın açıklığı daha iyi kapanmış olur. Pıhtı oluşumundan sonra fibroblastlar bölgeyi çevreler ve pıhtı boyunca bağ dokusu oluşumu başlar⁴.

2.2.1. Pıhtılaşma Mekanizması

Pıhtılaşma üç aşamada gerçekleşmektedir⁴:

Kan damarındaki zedeleneğe yanıt olarak “protrombin aktivatörü” olarak adlandırılan kompleks oluşur. Bu aktivatör yardımı ile “protrombinin trombine dönüşümü” gerçekleşir. Trombin, fibrinojeni fibrin iplikler haline dönüştürür. Fibrin ise içinde kan hücreleri, trombositler ve plazmanın bulunduğu bir ağda kanın pıhtılaşmasını sağlar.

2.2.2. Protrombinin Trombine Dönüşmesi

Protrombin kolayca daha küçük bileşenlere ayrılabilen, stabil olmayan bir plazma proteindir. Sürekli olarak karaciğerde üretilmektedir. Karaciğerdeki yapımı bozulduğu takdirde 24 saat içinde kandaki konsantrasyonu pıhtılaşmayı sağlayacak düzeyin altına iner. Karaciğerde protrombin yapımı için K vitamini gereklidir. K vitamini yetersizliğinde veya karaciğer hastalıklarında protrombin yapımı bozulacağından kanama eğilimi ortaya çıkar.

2.2.3. Fibrinojenin Fibrine Dönüşmesi ve Pıhtı Oluşumu

Fibrinojen karaciğerde üretilen yüksek molekül ağırlıklı bir plazma proteini'dir. Çok büyük bir protein olduğundan doku aralığına çok az miktarda sızabilmektedir. Trombin fibrin molekülünü yapısındaki dört peptidi ayırarak fibrin monomerine dönüştüren bir enzimdir. Fibrin monomeri diğer fibrin monomerleriyle birleşir ve polimerize olarak uzun fibril ipliklerini oluşturur. Bu iplikler de pıhtı ağını oluşturur. Plazmada bulunan fibrin sabitleştirici faktör, oluşan fibrin ağını sağlamlaştırır. Fibrin sabitleştirici faktör pıhtıya takılan trombositlerden de salınır. Fibrin sağlamlaştırıcı faktör, fibrin monomerleri arasında kovalant bağlar oluşmasını sağlar ve böylece fibrin ağı sıkılaşır.

Pıhtılaşma protrombin aktivatörünün oluşumuyla başlar. Protrombin iki yolla oluşur:

1) Ekstresek Yol (damar duvarı ya da çevre dokulardaki bir yaralanmayla aktive olur,

2) İntresek 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.

2.2.3.1. Ekstresek Yol

Üç aşamada gerçekleşir:

1- Bütünlüğü bozulan dokudan doku tromboplastini 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^{4,5}.

2.2.3.2. İntresek Yol

Farklı basamaklarda gerçekleşmektedir:

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. Damar İçi Antikoagülanlar

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyecek en önemli etkenler:

1) İnrinsik sistemin etkinleşmesine engel olabilecek endotel yüzeyin çok düzgün olması,

2) Endotel yüzeyin bir glikokaliksle kaplı olması trombositler ve pıhtılaşma faktörlerinin tutunmasını engeller,

3) Endotel hücre yüzeyinde trombini bağlayan “trombomodülin” isimli bir protein bulunması. Trombomodülin – trombin kompleksi, protein C' yi aktifleştirir. Bu da, faktör V ve faktör VIII' i inaktive eder. Endotel zedelendiği zaman, damar çeperinin kayganlığı azalır, glikokaliks tabakası ve trombomodülin yüzeyi kaybolur. Bu değişimler ile faktör XII, trombositlerin intrensek pıhtılaşmayı etkinleştirmesine neden olur.

Kandaki en önemli antikoagülanlar, pıhtılaşma sırasında oluşan fibrin ağı ve “anti-trombin II” adı verilen bir alfa globülin gibi, trombini kandan uzaklaştıran

ajanlardır. Trombin, fibrin iplikler oluşurken emilmeye başlar, bu trombinin fibrin ağı tarafından tutularak kanın diğer bölümlerine yayılmasını engeller. Bu hareket ile pıhtılaşma sürecinin tüm damar içine yayılması önlenmiş olur.

Heparin antitrombin III' ün etkisini artırarak trombini uzaklaştırmaktadır. Fazla heparin varlığında trombin dolaşımdan tamamen uzaklaştırılmış olur. Heparin kapiller çevresindeki bağ dokusunda yerleşmiş olan mast hücreleri ve kandaki bazofillerce üretilmektedir. Bu hücrelerden kana sürekli olarak az miktarda heparin salınmaktadır.

Plazmin kan pıhtısını eritir. Plazminojen etkinleştğinde tripsine benzer proteolitik bir enzim olan plazmine dönüşür. Plazminojen hem fibrin iplikleri sindirir hem de fibrinojeni ve diğer pıhtılaşma faktörlerini parçalar. Kanda az miktarda plazmin sürekli oluşmaktadır. Kanda bulunan alfa₂- antiplazmin plazmine bağlanarak inaktif hale getirmektedir⁴.

2.4. Koagülopatiler

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.

Doğumsal koagülopatisi olan hastalar durumlarından habersiz olabilecekleri gibi, daha önce geçirdikleri bir diş çekimi veya cerrahi işlem sonrası kanama hikâyesi verebilirler. Bu hastaların hikâyesinde genellikle ev kazalarında rastlanan kanama, burun kanaması, çarpma ve düşme sonucu kolay gelişen ekimoz, hematüri, ağır menstrüel kanama ve spontan kanamalara rastlanmaktadır.

Kanama öyküsü bulunan veya kanama problemi ile karşılaşılacak hastalarda, Protrombin zamanı (PT) ekstrinsek faktörler (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.¹ (Ivy ve Duke metoduna göre 1– 4 dak.)^{5,6}

PT → 11- 13 sn dir. Test edilerek faktör II, V, VII, X ve fibrinojen ölçülür⁷.

İntrinsek yol ve faktör X aktivitesi için protrombin zamanı test edilir⁷.

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.)⁶ (Lee White metoduna göre 6- 7 dak.)⁷

INR, protrombin zamanının normalleştirilmesi için geliştirilmiş bir değerdir. Ölçümün eşitliğine göre INR; uluslararası duyarlılık indeksine göre (International Sensitivity Index = ISI) ölçülen protrombin zamanının, normal değer ortalamasına bölünmesiyle elde edilen değerdir^{7,8}.

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^{7,9,10}.

Pıhtılaşma zamanı, pek çok hematolojik hastalığın tanısında yetersiz sonuç verdiği için PT ve aPTT testlerine bakılmalıdır⁵.

Kolay gelişen ekimoz öyküsünde genellikle kanama zamanı ve trombosit sayımı testleri trombosit yetersizliği hakkında bilgi verebilir, ancak daha ciddi kanama öyküleri için hematoloji konsültasyonu gereklidir.

Ağzında cerrahi girişim planlanan koagülopati hastalarında, koagülopatinin nedeni doğrultusunda önlemler alınmaktadır. Hemofili A, B, C veya Von Willebrand hastalığı gibi spesifik bir faktör eksikliği bulunduğu, perioperatif olarak ilgili faktör replasmanı ve aminokaproik asit (Amicar) gibi bir antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir^{1,5,6}.

2.5. Antikoagülan İlaçlar

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

2.5.1. Heparin¹¹

Heparin 1916 yılında ilk kez karaciğerden elde edildiğinde bu ad verilmiştir. Kan pıhtılaşmasını in vivo ve in vitro olarak etkileyen bir maddedir. Organizmada hemen her organda bulunmakla birlikte en çok akciğerlerde bulunur. Sülfatlanmış polisakkarit karışımıdır. Mast hücrelerinin granülleri içinde oluşmaktadır. Bu hücrelerde

heparin-lipoprotein kompleksi halinde bulunmaktadır. Doğal preparatların kaynağı hayvan akciğer ve karaciğerleridir.

Kimyasal yapısı kompleks polisakkarit olan heparinin molekül ağırlığı 5000 ile 30,000 Dalton arasında değişmektedir (kristalize halde). Yapısında çok sayıda sülfürik asit grupları bulundurur; bu nedenle güçlü asit özellikleri vardır ve elektriksel olarak negatif yüklü bir bileşiktir. Antikoagülan etkisinin bu özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.5.1.1. Heparinin Etki Mekanizması

Heparin kanama zamanını değiştirmez ancak pıhtılaşma zamanını uzatır. Bu etkisini antitromboplastin aktivitesi ile gösterir¹¹. Antitrombin III (heparin ko-faktör) inaktif haldeyken, heparin etkisiyle aktifleşir ve hemen tüm pıhtılaşma faktörlerini inhibe ederek (özellikle faktör Xa) protrombinin trombine dönüşümünü engeller^{3,12}. Daha yüksek dozlarda trombinin inaktive ederek fibrinojenin fibrine çevrilmesini de engeller³. Heparinin trombin oluşumu üzerinde etkisi yoktur. Fibrin stabilize edici faktör olarak da bilinen faktör XIII' ün aktivasyonunu inhibe eder. Heparin fibrinolitik etkili değildir.

2.5.1.2. Heparinin Kullanım Endikasyonları

- Venöz trombozun, pulmoner tromboemboli ve periferik arteriyel embolinin profilaksi ve tedavisi³
- Atriyal fibrilasyonda oluşan trombus, emboli ve inme tedavisi
- Stabil olmayan angina ve akut miyokard infarktüsü (MI)
- Protez kapaklar ve koroner arter cerrahisi
- Romatizmal kalp kapak hastalıkları
- İskemik serebrovasküler hastalıklar¹²

2.5.1.3. Heparinin Kullanılmaması Gereken Durumlar

- Heparine aşırı duyarlılık
- Kontrol edilemeyen kanamalar
- Ciddi trombositopenik olgular
- Arteriyovenöz malformasyonlar

- Malign tümörler
- Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, travma veya derin biyopsi
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Aktif gastrointestinal sistem (GİS) ülserleri gibi kanama riski olan durumlar
- Ağır böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı tartışmalıdır¹².

Heparinle tedavi gören hastalarda sık aralıklarla kanın pıhtılaşma süresi ölçülmektedir. Bu sürenin normal değerinin üç katı kadar uzaması en uygun tedavi sınırıdır¹¹.

Heparinin önemli yan etkileri olmamasına karşın seyrek olarak cilt döküntüleri tarzında duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Heparin kullanımındaki başlıca tehlike yüksek dozdan kaynaklanabilecek kanamalardır^{3,11}. Özellikle kadınlar, yaşlı hastalar, aşırı alkol tüketenler, sürekli asetil salisilik asit (ASA) kullananlarda görülebilir. Bu durumun tedavisi için Toluidin Mavis ve Protamin Sülfat kullanılabilir¹¹. Trombositopeniye yol açması, vazoplastik yanıt gelişmesi, aldosteron sentezini baskılayarak hiperkalemiye zemin hazırlaması {uzun tedavilerde potasyum (K⁺) takip edilmelidir}, daha çok intramüsküler (İM) uygulamada izlenen, uygulama sonrası orta dereceli ağrı, hematoma veya ülserasyon izlenmesi ve osteoporoz gibi yan etkileri de bulunmaktadır¹². Yüksek doz uygulamalarında osteoporoz gelişmektedir³.

Heparinin antilipemik etkisi vardır. Damar endotelindeki protein lipazı aktive ederek (dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin miktarını artırarak) lipoprotein düzeylerini azaltır; başka bir deyişle lipid seviyesini düşürür^{11,12}.

2.5.1.4. Heparin Ünitesi¹¹

Bir mililitre (ml) sitratlı koyun kanı üzerine % 1'lik kalsiyum klorürden 0,2 mg eklendiğinde bir saatlik süre sonunda pıhtılaşmaya engel olan en küçük heparin miktarı "bir ünite heparin" olarak kabul edilir. Heparinin dozu tam kanda aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı ile takip edilmektedir.

2.5.1.5. Heparinin Emilimi, Metabolizma ve Atılımı

Heparin, gastrointestinal sistemde parçalandığından ağız yoluyla kullanılamamaktadır. 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) yoldur¹¹. İV uygulamada etkisi hemen başlar³ ve doza bağımlı olarak sürer. Heparin dolaşıma katıldığında kan elemanları tarafından tutulmaz. Parenteral uygulama sonrası süratle damar endoteline ve retikuloendotelial sisteme (RES) gezer^{11,12}.

Heparin karaciğerdeki heparinaz aracılığıyla hidrolize edilerek etkisiz hale gelmektedir. Kanda heparinaz aktivitesi yoktur. Heparin, heparinaz ile üroheparine dönüşür ve idrarla atılır. Heparin yüksek dozda verildiğinde idrarda heparine rastlanmaktadır. Yüksek ateş, antihistaminik, tetrasiklin ve digital gibi ilaçların kullanımı heparinin antikoagölan etkisini azaltacağından bu durumlarda heparin dozunun artırılması gerekebilir. Heparin gebe ve emziren hastalarda da plasentayı aşamadığı ve süte geçmediği için tercih edilmektedir¹¹.

2.5.2. Oral Antikoagölanlar

Tromboembolik olayların önlenmesi veya tedavisi için kullanılırlar. Ağızdan kullanım olanağı ve ucuz olmaları tercih nedenidir. Etkileri oral yoldan alındıktan 24 saat sonra ortaya çıktığı için acil yanıt beklendiğinde tercih edilmezler. Kumarin türevleri ve indandion türevleri olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar. Pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonlarını etkilemezler; ancak üretim basamaklarını bozarak gecikmeye sebep olurlar^{11,12}. Bu da etkilerinin ortaya çıkması için gezen süreyi açıklamaktadır.

2.5.2.1. Kumarin Türevleri

Kumarin bileşenleri arasında dikumarol, tromekzan, kumadin, siklokumarol sayılabilir. Sindirim sisteminden emilimleri yavaştır.

2.5.2.1.1. Kumarin Türevlerinin Farmakolojik Etkisi

Kumarin bileşikleri karaciğer hüresini etkileyerek, protrombin, faktör VII, faktör IX ve faktör X' un sentezini engelleyerek koagölasyonu önlerler⁷. Kumarin bileşiklerinin etkileri protrombin zamanının değerlendirilmesiyle ölçülür¹³. Etkisiyle hem protrombin zamanı hem aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamıřtır³. Ağızdan

alınmasından 12 – 15 saat sonra protrombin zamanında uzama gözlenebilmektedir. Damar içi uygulama antikoagülan etkinin başlamasını hızlandırmaz.

Sistemik olarak kullanılan antikoagülanlar^{11,12}

- 1- Acenocoumarol
- 2- Anisindione
- 3- Dicumarol
- 4- Warfarin

Warfarin, kan pıhtısı oluşumunu, pıhtı şekillenmesini ve büyümesini engeller. Hidrokinonun aktif şeklinin oluşumundan sorumlu olan K vitamini epoksitinin redüksiyonunu, K vitamini epoksit redüktaz enzimini inhibe ederek engeller^{3,11,14}. Warfarinin etki süresi 2- 6 gün, yarılanma ömrü 37- 40 saattir. Ağızdan alındığında GİS' ten süratle ve tam olarak emilir^{11,12}. Warfarin yaygın olarak kullanılmaktadır ve genellikle ömür boyu kullanımı söz konusudur.

Warfarinin kullanım alanları, derin ven trombozu ile pulmoner embolizmin profilaksi ve tedavisi, akut koroner olaylar sonrasında tromboembolik olayların profilaksisi, romatizmal kalp kapak hastalıkları, kalp kapak protezi uygulaması sonrası profilaksi, tromboembolik olay riski olan atriyal fibrilasyon olgularında profilaksisi ve iskemik serebrovasküler hastalıklardır^{3,12}.

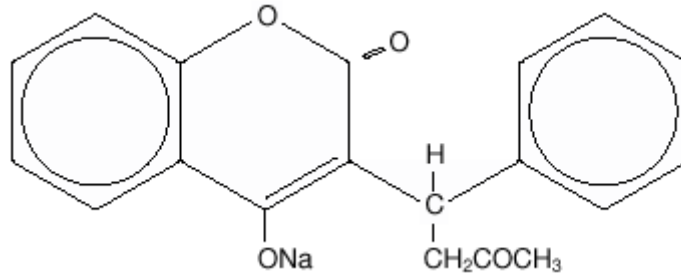
Kullanımının uygun olmadığı durumlar, arteriyel anevrizmalar, çeşitli organ ve sistemlerde yaygın kanamalar, yakın zamanda geçirilmiş operasyon ve karaciğer böbrek biyopsileri dahil olmak üzere ciddi yaralanmalar, ağır hipertansiyon, ağır peptik ülser, GİS ve üriner sistem tümörleri ile bakteriyel endokardit ve perikarditler olarak sayılabilir¹².

Başlangıç dozu 5- 10 mg dır (ilk iki gün için). Bu grup ilaçların farmakokinetik yanıtlarının çok değişken olması, dozun bireyselleştirilmesini gerektirir. Doz bireye özel olarak protrombin zamanı ve INR' ye bağlı olarak 2- 10 mg aralığında düzenlenir.

INR 8,0' in üzerindeyse yaygın kanamalar 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 olmadığına,

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 araştırılmalıdır¹².

Warfarin kullanan bireye uygulanacak tüm kanamalı tedavilerde kanama kontrolü açısından tedbir alınmalıdır. Kimyasal formülü $C_{19}H_{15}NaO_4$ dir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Warfarin sodyumun kimyasal yapısı

2.5.2.2. İndandion Bileşikleri¹¹

Kimyasal yapıları kumarinden farklıdır ancak farmakolojik özellikleri benzerlik gösterir. Protrombin oluşumunu önleyerek etki gösterirler. K vitaminini antagonize ederler. Ağız yoluyla kullanılırlar. Bu bileşiklere karşı alerjik reaksiyonlar ve agranülositoz tarif edilmiştir. Fenindion, Difenadion, Anisidon bu bileşiklerdendir.

2.5.2.3. Oral Antikoagülanların Diğer İlaçlarla Etkileşimleri

Trombosit fonksiyonunu ve agregasyonunu bozan ASA veya diğer nonsteroid ilaçlar, antikoagülanlarla birlikte kullanıldığında ciddi kanama problemleri ile karşı karşıya kalınabilir. Fibrin oluşumunu önledikleri gibi hemostaz üzerinde de inhibisyon yaparlar.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kloral hidrat ve etakrinik asit, oral antikoagülanlara bağlanarak albuminden serbest hale getirirler. Böylece plazma konsantrasyonları yükselerek antitrombinemik etkileri uzamaktadır. Warfarin tedavisi gören hastaların analjezik olarak parasetamol grubunu tercih etmeleri önerilir^{11,12}.

Karaciğerde mikrozomal enzimleri inhibe eden maddeler, oral antikoagülan maddelerin metabolizmasını geciktirir. Bu şekilde de plazma konsantrasyonları

yükselerek yarılanma ömürleri uzar. Disulfuram, imipramin, metranidazol ve simetidin bunlara örnek olarak verilebilir^{3,11}.

Oral antikoagülan kullanan hastaların sedatif olarak barbitürat yerine benzodiazepin türevlerini tercih etmeleri önerilir.

Simetidin ve omeprazol karaciğer mikrozomal enzimlerini inhibe eder ve antikoagülanların yıkımını önleyerek etkilerini artırır^{3,12}.

Kolestiramin oral antikoagülasyon emilimini engeller. Kloramfenikol, makrolidler ve ketokonazol benzeri mantar ilaçları, karaciğer mikrozomal enzim inhibisyonu yaparak oral antikoagülanların etkinliğini artırır.

Serotonin geri alım inhibitörü antidepresan ilaçlar enzim inhibisyonu yaparak antikoagülan yıkımını engellerler. Yine Amiodaron, diltiazem, verapamil de aynı etkiyle oral antikoagülan etkisini artırır. Ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin ve benzerleri, barsak florasını bozarak K vitamini sentezini olumsuz etkilerler.

Warfarin sodyumun adrenalın hidroklorür (HCl) ve oksitosin ile kimyasal reaksiyon oluşturduğu bilinmektedir¹².

2.6. Kalp Kapağı Hastalıkları ve Kapak Protezleri^{15,16}

Kalp kapak hastalıkları, mitral kapak hastalıkları, aort kapak hastalıkları, pulmoner kapak hastalıkları, triküspit kapak hastalıklarının tek başına veya birlikte izlendiği durumları kapsar. Kalp kapak hastalıkları, genelde kapağa ait doğrudan nedenlerle oluşanlar ve dolaylı olarak kapağa yönelerek kapağı bozan fonksiyonel nedenler olarak iki ana gruba ayrılabilirler.

Kapak hastalıkları oluşan lezyonun son durumuna göre, kapak darlığı veya yetersizliği olarak da gruplandırılabilirler.

2.6.1. Mitral Kapak Hastalıkları

2.6.1.1. Mitral Kapak Darlığı

Mitral kapakta darlığa neden olan en büyük etken akut romatizmal ateştir. Tekrarlayan akut romatizmal ateş sonucu kronik romatizmal kalp hastalığı oluşur ve bu da mitral kapak darlığı nedenlerindedir. Konjenital mitral darlık, kor triatriyatam, sistemik hastalıklar, infektif hastalıklar ve kalp kasında oluşan tümörler de mitral darlığa yol açan etkenler arasındadır.

Tanı için elektrokardiyografi, akciğer ön-yan ve teleradyografileri, ekokardiyografi, mitral kapak alan tayini^{15,16}, kalp kateterizasyonu gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır. Mitral kapak alanı normalde 4-6 cm² dir. Mitral darlık klinik olarak, nefes darlığı, pulmoner hipertansiyon, hemoptizi, atriyal fibrilasyon, sistemik tromboemboli, infektif endokardit semptom ve komplikasyonlarına yol açabilmektedir. Tedavi, semptomların varlığına göre ilaçla veya cerrahi yoldan yapılmaktadır. Spor ve beslenmeye yönelik öneriler verilmektedir. Atriyal fibrilasyon varlığında INR=2-3 olacak şekilde antikoagülan kullanımı önerilmektedir^{15,16}.

2.6.1.2. Mitral Kapak Yetersizliği

Miksomatöz dejenerasyon, romatizmal ateş, infektif endokardit, konjenital kapak bozuklukları ve hipertrofik kardiyomyopatinin neden olduğu yaprak anomalileri başta olmak üzere, mitral annulus anomalileri, kordal anomaliler ve papiller adale anomalileri mitral kapak yetersizliğinin etkenleri arasında sayılmaktadır.

Patofizyolojisi, akut mitral yetersizlik, kronik kompanse mitral yetersizlik, kronik dekompanse mitral yetmezlik ve dekompanse tablolara ile seyredebilir.

Tanı yöntemleri olarak elektrokardiyografi, akciğer grafileri, ekokardiyografi, renkli doppler kullanılmaktadır.

Tedavisinde ilaçlardan ve cerrahiden yararlanır. Mitral kapak yetersizliğinde kapak replasmanından ziyade kapak onarımı önerilmektedir. 5-10 yıllık yaşam oranı kapak onarımında % 80- 94 iken, kapak replasmanında % 40- 60 dır.

2.6.2. Aort Kapak Hastalıkları^{15,16}

2.6.2.1. Aort Kapak Darlığı

En sık nedeni, aort kapak yaprakçıklarında hareketsizliğe neden olan dejeneratif kalsifikasyondur. Doğumsal malformasyon nedeniyle ve romatizmal ateş, romatoid artrit ve amiloidoz sonrası da gelişebilir.

Teşhis yöntemleri arasında elektrokardiyografi, egzersiz testi, tele ve akciğer grafileri, kalp katerizasyonu ve koroner anjiyografi (ciddi aort darlığı olan hastalarda önerilmemektedir), nükleer tıp ve ekokardiyografi sıralanabilir. Darlığın ciddiyetini belirlemek için Doppler' den de yararlanılmaktadır.

Tedavi ilaçla veya cerrahi yolla gerçekleştirilmektedir. Semptomatik aort darlığında kapak replasmanı tercih edilir.

2.6.2.2. Aort Kapak Yetersizliği

Doğumsal veya romatizmal nedenlerle gelişebilmektedir. En sık bakteriyel endokardit, aorta yönelik cerrahi travma veya künt göğüs travması sebepleriyle oluşmaktadır.

Fizik muayene, elektrokardiyografi, akciğer teleradyografisi ve ekokardiyografi ile değerlendirme yapılabilmektedir. Kronik yetersizlikte renkli doplerin yanı sıra nükleer yöntemler ve manyetik rezonans görüntüleme de yararlanılmaktadır.

Tedavi ilaçla veya cerrahi olarak gerçekleştirilir. Mekanik protez taşıyan hastalarda antikoagülasyon tedavisinde hedef INR=3-4,5 olmasıdır. 2,5'un altı ve 4,9'un üzeri komplikasyon olasılığını artırmaktadır¹⁶.

2.6.3. Triküspid Kapak Hastalıkları^{15,16}

Fonksiyonel ve anatomik nedenlerle oluşabilmektedir.

2.6.3.1. Triküspit Yetersizliği

Triküspid yetersizliği (TY) ve darlığına neden olan hastalıkların tanısı klinik bulgular, ekokardiyografi, tele ve akciğer grafisi ve elektrokardiyografi ile konulur. TY ve darlığının tedavisi etiyolojik nedene yönelik gerçekleştirilir. Konjestif kalp yetersizliği, embolizasyon veya anjina pectoris var ise cerrahi tedavi uygulanır. Triküspid yetersizliğinde cerrahi girişimin zamanlaması çok önemlidir.

2.6.3.2. Triküspit Darlığı

Triküspid darlığı ise genellikle diğer kapak anormallikleri ile birlikte olduğundan, uygulanacak tedavi de buna göre yapılmalıdır. Su, tuz kısıtlaması önemlidir ve diürezin sağlanması konjesyonu azaltarak karaciğer fonksiyonlarının düzelmesini sağlar. Girişimsel tedavi ortalama diyastolik basınç farkının 5mm Hg' yi geçtiği ve kapak alanının 2cm² den az olduğu durumlarda düşünülmelidir. Triküspid balon valvotomi, farklı etyolojilere bağlı triküspid darlığında uygulanmaktadır¹⁵.

Kapak değişimi, kapak yaprakçıklarındaki ve subvalvuler yapılarıdaki değişikliklerin ilerlediği durumda veya şiddetli regürjitasyonun annuloplasti ile düzeltilemediği durumda gereklidir¹⁷.

2.6.4. Pulmoner Kapak Hastalıkları

2.6.4.1. Pulmoner Darlık¹⁵

Genellikle konjenital orijinlidir ve romatizmal tutulum çok nadirdir. Tanı ve şiddetinin değerlendirilmesinde en önemli araç ekokardiyografidir. Doppler ekokardiyografide sağ ventrikül ile pulmoner kapak arasındaki basınç farkı 50 mmHg ve üzerinde ise balon valvotomi uygulanır. Displastik kapağı olan hastalarda pulmoner valvotomi yetersiz kalır ve kapağın çıkarılması ve yama (patch) yerleştirilmesi uygulanır.

2.6.4.2. Pulmoner Yetersizlik¹⁵

Pulmoner yetersizlik pulmoner hipertansiyon veya pulmoner arter dilatasyonuna sekonder olarak ortaya çıkar. İzole pulmoner yetersizlik, pulmoner hipertansiyon oluşmadığı sürece uzun yıllar tolere edilebilir ve nadiren tedavi gerektirecek şekilde ileri düzeyde olabilir. Sağ ventrikül dilatasyonu ve yetersizliğinin geliştiği durumlarda glikozidler kullanılabilir. Genellikle pulmoner yetersizliğe neden olan mitral darlık, sol kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi sorunların düzeltilmesi pulmoner yetersizliğin de düzelmesini sağlayacaktır. Pulmoner kapak replasmanı nadiren tedaviye dirençli sağ ventrikül yetersizliği olduğu durumlarda gerekebilir. Kombine kapak hastalıklarında tedavi planı bireysel olarak değerlendirilmelidir. Mekanik kapaklarda tromboz eğilimi fazla olduğundan porsin biyoprotez veya pulmoner allogreftin tercih edildiği kapak replasmanı yapılmalıdır¹⁶.

2.6.5. Tek Kapakta Kombine Lezyonlar¹⁵

Bu tip kombine kapak hastalıklarında genellikle lezyonun biri diğerine göre daha baskındır. Tedavi baskın olan lezyon dikkate alınarak düzenlenir. Her iki lezyon da orta ciddiyette olup tek başına cerrahi gerektirmeyecek düzeyde ise kombine oldukları zaman semptom ortaya çıkacağından cerrahi tedavi gerektirebilir. Darlığın ağırlıklı olduğu vakalarda semptomlar hafif olsa bile cerrahi tedavi düşünölmelidir. Yetersizliğin

ön planda olduğu hastalarda cerrahi tedavi semptomatik olana kadar beklenebilir. Asemptomatik kombine kapak lezyonlarında vazodilatör tedavinin yararı yoktur. Atriyal fibrilasyonu bulunan hastalara antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Kombine mitral kapak hastalığında mitral yetersizliğin derecesine göre valvotomi (mitral yetersizliğini daha da artırabileceği için) kontrendike olabilir.

2.6.6. Çoklu Kapak Hastalıkları

Kapak hastalıkları içindeki oranı yaklaşık % 20 olup, en sık nedeni romatizmal ateştir. En çok mitral ve aort kapak hastalıkları olarak gözlenir¹⁶. Mitral ve aort darlığı, mitral yetersizliği ve aort darlığı, mitral ve aort yetersizliği, mitral darlığı ve aort yetersizliği, mitral darlık ve triküspit yetersizliği şeklinde de izlenebilmektedir^{15,16}. Aort ve mitral kapak lezyonlarının tüm kombinasyonlarında sol ventrikülün kasılabilme yetisinin azalması, pulmonerde kan toplanması ve pulmoner kapiller basınçta artışa neden olur. Mitral kapak hastalığı sebebi ile oluşan sol atriyum dilatasyonu da atriyal fibrilasyon gelişmesine zemin hazırlar¹⁶.

Aort ve mitral kapak hastalığı beraberliğinde, mitral kapak onarımı kapak replasmanına oranla daha iyi sonuçlar verebilir. Yetişkinlerde aort kapak hastalığı genellikle kapak değişimini gerektirir. Aort kapak değişimi ve mitral kapak onarımı kombinasyonu uzun dönem başarıyı artırmakta, mortaliteyi azaltmaktadır¹⁶.

2.6.7. Kapak Hastalarının Kalp Dışı Cerrahi ve İnvazif Girişimlere Hazırlanması

Kalp dışı cerrahi uygulanacak, aktiviteleri kısıtlanmamış veya hafif kısıtlanmış hastalar operasyonu iyi tolere eder. Aktiviteleri kısıtlı olan hastaların majör cerrahideki prognozları iyi değildir. Bunun nedeni ise kardiyak debiyi artırma gereksinimi, anestezi veya operasyona bağlı olarak atriyal fibrilasyon ve ventriküler taşikardi gelişmesidir. Kalp yetersizliği operasyondan önce mutlaka tedavi edilmelidir. Kalp dışı cerrahi için en önemli riski ciddi aort darlığı oluşturur. Ciddi aort darlığı dışındaki asemptomatik veya medikal tedaviyle kompanse olan diğer kapak hastalıkları kalp dışı cerrahi için majör risk faktörü oluşturmamaktadır¹⁵. Şiddetli aort darlığı olan hastalarda kalp dışı cerrahi ertelenmeli veya iptal edilmelidir. Elektif kalp dışı cerrahi işlemleri öncesinde aort kapak replasmanı yapılmalıdır. Ancak yapay kapak infeksiyonu riski taşıyan

operasyonlar, kanser cerrahisi ve acil operasyonlar öncesinde valvotomi uygulanıp daha sonra kapak replasmanı planlanabilir¹⁵. Mitral darlığının hafif veya orta derecede olduğu durumlarda operatif ve perioperatif dönemde ciddi pulmoner konjesyonu önlemek için taşikardiyi engellemek gereklidir. Ciddi mitral darlığı olan hastalarda acil kalp dışı cerrahi işlemler öncesinde valvotomi uygulanırsa kapak replasmanı için gerekecek zaman ve replasman sonrasında uygulanması zorunlu olacak antikoagülan tedavisi ve buna bağlı komplikasyonlardan kaçınılmış olur¹⁵.

Aort yetersizliği endokardit profilaksisi yönünden iyi değerlendirilmelidir. Bu hastalarda volüm kontrolü ve periferik direncin azaltılması önemlidir. Çok düşük kalp hızı diyastol zamanını artıracığından kapaktan geriye kaçan kan (regürjitasyon) hacminde artmaya neden olur. Taşikardi özellikle diyastolu etkiler ve ciddi aort yetersizliğinde regürjitasyon zamanını azaltır.

Ciddi mitral yetersizliği olan hastalarda periferik direncin azaltılması ve diüretik tedavisiyle yüksek riskli kalp dışı cerrahi işlemler öncesinde hemodinamik denge sağlanabilir.

Mekanik kapak replasmanı uygulanmış hastalar endokardit profilaksisi ve antikoagülasyon yönünden önem taşırlar. Minimal invaziv cerrahi işlemleri (yüzeysel biyopsiler, dental girişimler) öncesinde INR'nin azaltılması veya subterapötik düzeye çekilmesi ve cerrahi sonrasında tekrar normal doza dönülmesi önerilmektedir¹⁵. Antikoagülasyonla kanama riskinin, antikoagülasyonsuz ise tromboemboli oluşma riskinin yüksek olduğu hastalarda perioperatif heparin tedavisi önerilmektedir¹⁵. Bu iki uç arasındaki hastalarda azaltılmış oral antikoagülasyon ve perioperatif heparin tedavisinin risk ve yararı iyi değerlendirilmelidir.

2.6.8. Yapay Kalp Kapaklarının Sınıflandırılması

Yapay kalp kapakları kan akışının sağlandığı bir açıklık ve kapanmayı sağlayan bir mekanizmadan oluşur. Yapay kalp kapakları mekanik ve biyolojik kapaklar olarak ikiye ayrılır^{15,17}.

2.6.8.1.Mekanik kapaklar

2.6.8.1.1. Top kapaklar

Top kapaklar, hastalara uzun yaşam süresi sağlamış kapaklardır. İlk başarılı kapak değişim cihazı kafes-top tasarımı yapay kalp kapaklarıdır. “Starr-Edwards kapağı” olarak da bilinir¹⁷.

2.6.8.1.2. Disk kapaklar (Tek Yaprakçık)

Disk kapaklar, “Björk-Shiley tilting disk kapağı” olarak adlandırılmıştır. Günümüze dek farklı tasarımları kullanılmış olan bu kapak yapısal bir hata nedeniyle artık kullanılmamaktadır¹⁷.

2.6.8.1.3. İki yaprakçık kapaklar

İki yaprakçıklı kapak, iki yarım dairesel yaprakçığın bir menteşe mekanizması ile ortası orifisli bir halkaya oturtulmuş halidir. Yaprakçıklar açıldıklarında birbirlerinden uzaklaşırlar ve biri merkezde ikisi periferde üç adet akış alanı oluşur. “St. Jude iki yaprakçıklı kapağı” ve “Carbomedics kapak” sıklıkla uygulanmıştır¹⁷.

2.6.8.2. Biyolojik Kapaklar

Mekanik kapaklar kadar geniş çeşitlilik sunmaktadır¹⁷.

2.6.8.2.1 Otogreft

“Ross prosedürü” olarak adlandırıldığı şekilde, pulmoner kapağın aortik pozisyonda ototransplantasyonudur. Daha sonra pulmoner kapak aortik veya pulmoner homografit ile değiştirilir. İlk kez 1967’de yapılmıştır¹⁷. Fizyolojik bir kapaktır¹⁶.

2.6.8.2.2. Homogreft

Homogreft veya allogreft kapak daha çok genç hastalarda aort kapak değişimi için tercih edilir. Aynı türden bir vericiden taşınarak yerleştirilir. Aort veya pulmonik kapak taşınmaktadır. Otogreft kapaklar gibi fizyolojik bir kapaktır¹⁶.

2.6.8.2.3. Domuz Heterogreft

Domuzdan alınan kapak glutaraldehit ile sterilize edilir¹⁶, antijenitesi yok edilerek biyolojik açıdan kabul edilebilir hale gelir ve kollajen çapraz bağları da stabilize edilerek sağlamlaştırılır. “Hancock” ve “Carpentier- Edwards”, en önemli domuz kaynaklı (porsin) kapaklardır. Porsin kapakların çoğu, kapakçıkların ve üzerine dikiş geçirilen örgü halkaların tutunduğu sert veya esnek stentler üzerine kurulur. Stent bulunmayan modelleri de bulunmaktadır¹⁷.

2.6.8.2.4 Sığır Perikardiyal Heterogreft

Büyükbaş hayvan perikardiyumu kullanılır. Domuzdan alınan kapaklara göre daha iyi açılırlar ve hemodinamik açıdan daha başarılıdırlar. Aortik ve mitral pozisyonlarda kullanılmak üzere, “Carpentier- Edwards Perimount” perikardiyal biyoprotez kapak ticari olarak üretilmektedir¹⁷.

2.6.9. Yapay Kapak Komplikasyonları

Kapak yapısında ve işlevinde bozulma, kapak trombozu, embolizm, kanama ve endokardit yapay kapak uygulanmış hastalarda ortaya çıkabilen komplikasyonlar arasındadır¹⁵.

2.6.10. Yapay Kalp Kapağı Olan Hastaların İzlenmesi

2.6.10.1. İnfektif Endokardit

İnfektif endokardit, kalbin iç yüzünü kuşatan endotelin mikrobik infeksiyonu ile meydana gelir ve karakteristik olan lezyonu vejetasyon şeklinde oluşur. İnfektif endokardit ölüme yol açma ve hastalık oluşturma riski taşımaktadır¹⁶. Sıklıkla önceden yapısal kalp hastalığı olan kişilerde, bakteriyemi ve diğer mikroorganizmaların kana karışması ile oluşmaktadır¹⁵.

İnfektif endokardit klinik seyrine göre; akut veya kronik, tuttuğu kapağa göre doğal veya yapay kapak, kapak ameliyatı sonrası ortaya çıkış süresine göre erken yapay kapak, vejetasyonun niteliğine göre infektif veya nonbakteriyel trombotik endokardit olarak sınıflanabilmektedir.

Oluşumunda gram (+) streptokoklar, etken olarak birinci sıradadır. Orofarenksin normal konakçılarından streptokokus viridans infektif endokardite neden olabilen en

yaygın tipleridir^{16,17}. Diş ve ağızla ilgili işlemlerde profilaksi yapılması bu yüzden önem taşımaktadır.

Endokardit olgularının yaklaşık % 33'ü stafilokok infeksiyonları nedeniyle oluşmaktadır¹⁶.

2.6.10.2. Antibiyotik Profilaksisi

Yapay kalp kapağı taşıyan tüm hastalara infektif endokardite karşı uygun antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır¹⁸. Romatizmal kapak hastalığı olan ve yapay kapak taşıyan hastalarda da romatizma profilaksisine devam edilmelidir^{16,19}. Önceden endokardit geçirmiş olgular, cerrahi olarak pulmoner şant uygulanan hastalar, mitral kapak prolapsusu (yetersizlik ve/ veya kapakçık kalınlaşması) kompleks siyanotik konjenital kalp hastalıkları, hipertrofik kardiyomyopati (mitral yetersizliğinde), antibiyotik profilaksisi önerilen yüksek riskli olgulardır¹⁶.

2.6.10.3. Diş ve Ağızla İlgili Girişimler

Ağız bakımı yetersiz, diş ve dişeti infeksiyonu olan bireylerde çiğneme ve diş fırçalama sırasında bile bakteriyemi oluşabileceği bildirilmiştir¹⁵. İnfektif endokardit açısından yüksek ve orta dereceli risk taşıyan hastalarda ağız ve diş bakımı, diş hekimi tarafından düzenli olarak yapılmalı ve kontrol edilmelidir. Dişlere yönelik girişimlerden önce klorheksidin hidroklorür veya povidon iyodür içeren ağız antiseptikleriyle ağızın çalkalanması bakteriyemi tehlikesini azaltabilir¹⁹. Genel olarak belirgin kanamaya yol açan ağız ve dişlere yönelik tüm girişimler bakteriyemiye sebep olabilir. Diş çekimi, profesyonel diş (plak) temizliği, periodontal cerrahi, diş implantasyonu, kök kanal cerrahisi (apikal rezeksiyon), intraligamenter lokal anestezi gibi ağız içi yoğun kanamaya ve bakteriyemiye yol açabilecek her türlü oral ve dental girişim için infektif endokardit açısından yüksek veya orta risk taşıyan hastalarda profilaksi uygulanmalıdır^{16,19}. Diş dolgusu, lokal anestezi uygulaması, post-operatif dikiş alınması, endodontik kanal tedavisi, geçici dolgular, radyografi, ortodontik ve protetik apareylerin uygulaması, süt dişi dökülmesi gibi işlemlerde kanama beklenmediğinden bakteriyemi riski düşüktür. Bu durumlarda antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir¹⁹.

2.6.10.4. Dental, Oral, Solunum Sistemi veya Özefagus ile İlişkili Girişimlerde Önerilen Profilaksi Rejimleri

Profilaktik antibiyotik etken olan mikroorganizmaya etkili olacak şekilde seçilmelidir. Önerilen standart rejim tek doz oral amoksisilin verilmesidir. Ampisilin, amoksisilin ve penisilin V, streptococcus viridans üzerinde eşit aktiviteye sahiptir¹⁹. Amoksisilinin tercih edilme nedeni gastrointestinal sistemden emiliminin daha iyi olması ve serum düzeylerinin daha uzun süre yüksek kalmasıdır¹⁹. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar 2gr'lık oral amoksisilinin uzun süre yeterli serum konsantrasyonunu sağlayabildiğini ve 3gr'lık doza oranla daha az yan etkiye neden olduğunu göstermiştir¹⁹. Bu nedenle erişkinlerdeki profilaktik amoksisilin dozunun 2gr olması yeterli kabul edilmektedir¹⁹. Ayrıca bu dozdan sonra serum amoksisilin düzeyinin uzun süre oral streptokokların minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin üzerinde kalması ve amoksisilinin bu suşlar üzerindeki serum inhibitör aktivitesinin 6-14 saat devam etmesi nedeniyle girişim sonrasında ikinci bir doz verilmesi önerilmemektedir¹⁹. Ağızdan ilaç alamayan ya da gastrointestinal sistemden emilim problemi olan bireylerde profilaksi amacıyla parenteral ampisilin kullanılabilir. Penisilin alerjisi olan kişilere alternatif bir oral rejimle profilaksi uygulanmalıdır (klindamisin, sefalekssin, sefadroksil, azitromisin veya klaritromisin) (Çizelge 2.1)^{17, 19}

Çizelge 2.1. Dental, oral, solunum ve özefagus ile ilişkili girişimlerde infektif endokardit profilaksisi

Durum	Antibiyotik	Önerilen rejim*
Standart genel profilaksi	Amoksisilin	Erişkinlerde: 2g; Çocuklarda: 50 mg/kg PO, girişimden 1 saat önce
Ağızdan ilaç alamayan veya GİS emilim problemi olanlar	Ampisilin	Erişkinlerde: 2g; çocuklarda: 50 mg/kg IM veya IV, işlemden önceki 30 dk içinde
Penisilin alerjisi	Klindamisin †	Erişkinlerde: 600 mg; çocuklarda: 20 mg/kg PO, girişimden 1 saat önce
	aleksinin ya da sefadroksil	Erişkinlerde: 2g; cocuklarda: 50 mg/kg PO, girişimden 1 saat önce
	Azitromisin ya da klaritromisin	Erişkinlerde: 500 mg; çocuklarda: 20 mg/kg, IV, girişimden önceki 30 dk içinde
Penisilin alerjisi veya ağızdan ilaç alamayanlar	Klindamisin	Erişkinlerde: 600 mg; çocuklarda: 20 mg/kg IV, girişimden önceki 30 dk içinde
	Sefazolin †	Erişkinlerde: 1 g; çocuklarda: 25 mg/kg, IM veya IV girişimden önceki 30 dk içinde

* Çocuklarda total doz erişkin dozunu aşmamalıdır

† Penisilin alerjisi olanlarda ve ağızdan ilaç alamayanlarda

2.6.11. Terapötik Antikoagülasyon

2.6.11.1. Antitrombotik Tedavi

Mekanik kalp kapağı protezi taşıyan tüm hastalara antikoagülan tedavi yapılmalıdır^{17,18,20}. Ayrıca atriyal fibrilasyon, tromboembolizm öyküsü, yüksek pıhtılaşma eğilimi, mekanik yapay kapak ve sol ventrikül disfonksiyonu risk faktörleri olarak kabul edilir. Bu durumda olan hastalara sürekli oral antikoagülan tedavi uygulanır^{1,21-29}. Protez kalp kapağı taşıyanlarda antitrombotik tedavi çizelge 2.2'de izlenmektedir.

Çizelge 2.2. Protez kalp kapaklarında önerilen antitrombotik tedavi¹⁷

	ANTİTROMBOTİK TERAPİ ^a - PROTEZ KALP KAPAKLARI					
	Mekanik Protez Kapaklar			Biyolojik Protez Kapaklar		
	Warfarin INR 2-3	Warfarin INR 2,5-3,5	Aspirin 50-100 mg	Warfarin INR 2-3	Warfarin INR 2,5-3,5	Aspirin 50-100 mg
Kapak değişiminden sonraki ilk 3 ay		+	+		+	+
İlk 3 aydan sonra						
Aortik kapak	+		+			+
Aortik kapak+ risk faktörü ^b		+	+	+		
Mitral kapak		+	+			+
Mitral kapak + risk faktörü		+	+		+	+

^aHastanın klinik durumuna göre, antitrombotik tedavi bireyselleştirilmelidir

^bRisk faktörleri- atriyal fibrilasyon, daha önce yaşanmış tromboembolizm, sol ventrikül disfonksiyonu, yüksek pıhtılaşma durumu

2.6.11.2. Antikoagülasyonda Tedavi Düzeyinin Aşılması¹⁵

INR' nin tedavi düzeyinin üzerine çıktığı hastaların çoğunda oral antikoagülanı kesip INR takibi ile tedavi düzeyini izlemek yeterlidir. INR >5 olduğu durumlarda kanama riski artar, buna karşılık INR' nin hızlı düşürülmesi de tromboemboli riskini artırabilir. INR' si 5- 10 arasına yükselen kanamasız hastalarda oral antikoagülasyonun kesilip, oral K vitamini (fitonadione) verilmesi yeterlidir. INR 24 saat sonra tekrar incelenir ve daha sonraki takiplerle oral antikoagülan dozu ayarlanır. Acil durumlarda taze donmuş plazma kullanılması tercih edilir, zira parenteral K vitamini koagülasyon eğiliminin artışına neden olabilir.

2.6.11.3. Kalp Dışı Cerrahi veya Diş Tedavisi uygulanacak Hastalarda Antitrombotik Tedavi¹⁵

Antitrombotik tedavi kanama riski taşımayan veya kanamanın önemsiz olacağı öngörülen işlemlerde kesilmemelidir. Ciddi kanama olasılığı bulunan olgularda ise antitrombotik tedavi değiştirilmelidir. Asetil salisilik asit kullanan hastalarda işlemden bir hafta önce ilaç kesilmeli ve kanama riski kalmadığında tekrar başlanmalıdır.

Oral antikoagülan kullanan hastaların çoğunda ilaç işlemden önce kesilip INR seviyesinin 1,5 veya daha altına inmesi (genellikle ilaç kesilmesinden sonraki 48- 72 saat) beklenir ve işlemden 24 saat sonra tekrar başlanır¹⁵. Oral antikoagülanın kesilmesi veya tekrar başlanmasından sonra, risk faktörü 3'ün üzerinde olan veya Björk-Shiley kapağı taşıyan hastalar dışında, heparin kullanımı gerekli değildir¹⁵. Atriyal fibrilasyon, tromboembolizm öyküsü, yüksek pıhtılaşma eğilimi, mekanik yapay kapak ve sol ventrikül disfonksiyonu risk faktörleri olarak kabul edilir¹⁵. Heparin uygulamasına, INR 2'nin altına inince başlanır ve cerrahi işlemden 4- 6 saat önce son verilir¹⁵. Heparin uygulamasına cerrahi işlem sonrasında kanama kontrolü sağlanınca tekrar başlanır ve aPTT 55- 80 sn arasında tutulur. Oral antikoagülan başlanmasını takiben INR uygun seviyeye gelince heparin uygulamasına son verilir^{1,15}.

2.6.12. Yapay Kapaklarda Tromboz^{15,30}

Yapay kapaklarda tıkanma trombus, pannus veya her ikisinin birlikteliğinde oluşabilir. Yapay kapak obstrüksiyonunun nedeni pannus ise trombolitik tedavi etkisiz olacağı için kapak replasmanı gereklidir¹⁵. Yapay kapakta büyük trombus ve kapak obstrüksiyonu acil operasyon endikasyonudur¹⁵. Trombolitik tedavi cerrahi girişimin yüksek risk taşıdığı ve operasyonun kontrendike olduğu olgulara uygulanmalıdır¹⁵. Tedavinin süresi kapak basınç farkı azalmasına ve kapak açıklığının normale dönmesine bağlıdır. Hemodinamik düzelme yok ise tedavi 24 saat sonra; kısmi düzelme var ise 72 saat sonra kesilebilir¹⁵. Tedavi başarılı ise İV heparin başlanır; INR oral antikoagülasyonla aort pozisyonundaki kapaklarda 3- 4, mitral pozisyonundaki kapaklarda 3,5- 4,5 oluncaya kadar devam edilir. Kısmi başarı var ise 3 ay süreyle heparin (aPTT 55- 80 sn arasında olacak şekilde) ve oral antikoagülasyonla beraber devam edilebilir.

Tıkanma oluşturmeyen küçük trombus, fonksiyonel kapasiteleri çok kısıtlı olmayan ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar kısa dönem İV heparin ile tedavi edilebilirler. Bu tedavinin başarısız olduğu durumlarda trombolitik tedavi uygulanabilir¹⁵. Alternatif tedavi yöntemi endojen trombolizise zaman tanımak amacıyla 1-3 ay SC heparin (günde 2 kez, aPTT 55-80 sn arası) ile oral antikoagülanın (INR 2,5-3,5) birlikte kullanılmalıdır¹⁵. Tedavi yöntemleri başarılı ise INR yapay aort kapaklarda 3- 4, mitral kapaklarda 3,5- 4,5 seviyesinde tutulur ve tedaviye aspirin eklenir¹⁵. Tedavi başarısız ise operasyon gerekebilir.

Antikoagülan tedavisi alan hastalar düzenli olarak kardiyolojik kontrollerden geçerler ve uzman hekimlerinin uygun gördüğü durumlarda ilaç kombinasyonları veya doz değişimleri gerekli olabilir. Uzman hekimleri uygun görmedikçe ilaç kullanımının durdurulması, başka bir ilaç ile değiştirilmesi veya kullanım şeklinde herhangi bir değişiklik uygun değildir³¹. Oral antikoagülanlar protetik kalp kapağı taşıyan, trombojenik kardiyovasküler problemi olan hastalar (atriyal fibrilasyon, miyokard infarktüsü sonrası veya hemodiyaliz gibi bedensel kan akışında problemi olanlar) tarafından kullanılırlar. Bu hastalar destekleyici olarak ASA da kullanıyor olabilirler.

Elektif ağız cerrahisi planlandığında sürekli antikoagülasyon gereksinimi ve ameliyat sonrası pıhtılaşmanın önemi göz önünde bulundurulmalıdır. Genellikle ASA tedavisi güvenle geçici olarak durdurulabilmektedir¹. Asetil salisilik asit kullanımı durdurulduktan bir hafta sonra trombosit agregasyonu üzerindeki engelleyici etkisi klinik olarak ortadan kalkmaktadır¹. Heparinin İV uygulamasından 6 saat, SC uygulamasından 24 saat sonra cerrahi işlemin güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir¹. Heparinin etkisini ortadan kaldıran protamin sülfat acil oral cerrahi girişimler için (heparin inaktif oluncaya dek ertelenemeyen işlemler için) uygulanabilir^{1,3}.

Antikoagülan kullanan bireylerde normalden fazla kanama beklendiğinden, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kanama kontrolü önlemleri alınmalıdır.

Warfarin kullanan hastalarda elektif oral cerrahiler için de uzman hekim konsültasyonu gerekmektedir⁹. Warfarinin antikoagülan etkisi ilaca başlandıktan 2- 3 gün sonra izlenir. Doz değişikliğinde ise beklenen etki günler sonra ortaya çıkar. Bu etkiyi gözlemek için PT ölçülür. Pek çok hekim güvenli koagülasyon sağlamak amacıyla PT' nin perioperatif dönemde normal değerinin 1 ½ katı olacak şekilde ayarlanmasını tercih eder. Planlanan cerrahiden 2-3 gün önce warfarin uygulaması

durdurulur. Cerrahi işlemin yapılacağı sabah PT kontrol edilir. Kontrol değerinin 1½- 2 katına ulaşılmış ise cerrahi işlem gerçekleştirilebilir. PT normal değer iki katından fazla olduğu durumda, 1½ katına düşmesi beklenir². Yaraların trombojenik maddelerle örtülmesi ve hastaya pıhtının yerinden ayrılmaması için talimatlar verilmesi önerilir. Warfarin tedavisine cerrahi işlemin gerçekleştirildiği gün devam edilebilir^{1,9}.

Protrombin zamanının düşürülmesi hekim tarafından güvenli bulunmadığında, hastane koşullarında warfarin yerine heparin uygulanarak, oral cerrahi girişimler planlanabilir.

2.7. Lokal Hemostatik Ajanlar

Surgicel® , absorbe olabilen oksiselülozden üretilen hemostatik bir ajandır³². Örülmüş formda glukoz polimer esaslı, rejenere selülözün kontrollü oksidasyonu ile hazırlanmıştır. Lokal hemostatik etkisini, hemoglobini oksiselülöze bağlayarak gösterir³³. Kan ve su ile ıslatıldığında genişleyip jel halini alır. Pıhtı oluşumu ve stabilizasyonuna katkıda bulunur. 2,8 olan pH'sı nedeniyle lokal vazokonstrüktör etki gösterir. Tamamen absorbe olabildiği gibi (absorpsiyonu ikinci ve yedinci günler arasında gerçekleşir)⁷, iyileşme veya kemik rejenerasyonunu üzerinde olumsuz etki oluşturmadığı rapor edilmiştir^{33,34,35}. Diş çekimi, oral cerrahi ve diğer cerrahi işlemlerde hemostaz amacıyla kullanılmaktadır³⁶.

Biyolojik bir yapıştırıcı olan “Beriplast P®” trombin, fibrinojen, faktör XIII ve aprotinin içeren bir preparattır. Beriplast P®'nin içinde bulunan trombin, fibrinojeni fibrin pıhtıya dönüştürür, faktör XIII pıhtıyı stabilize eder, aprotinin ise pıhtının bozulmasını önler³⁷.

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 sayılmıştır³⁸.

Trombositten zengin Plazma Jeli (Platelet Rich Plasma Gel = PRP gel) antikoagülan kullanan hastalarda lokal hemostaz için bir alternatiftir³⁹.

Topikal traneksamik asit uygulamasının, hemofili hastalarında uygulanan oral cerrahi işlemler sonrasında, sistemik tedaviye yardımcı olarak kanama kontrolünde

etkin olduğu bildirilmiřtir⁴⁰. Genellikle oral dozu 2- 8 gün süreyle günde iki veya üç kez 25 mg/kg olarak tarif edilir⁴¹.

Otolog fibrin yapıştırıcıları lokal kanama kontrolü için kullanılan ajanlar arasında yer almaktadır.

n-Butyl-2-Cyanoacrylate (Histoacryl®) yapıřtırıcı⁴², lokal hemostaz için de kullanılmıştır. Sıvı formda bir monomer olan bu ajan ıslak bir ortamla temas ettiğinde egzotermik bir reaksiyon ile polimerize olup, yara kenarlarını birbirine baėlamaktadır⁴³. Ancak uygulama güçlüğü bulunduğundan yerleştirilmesi planlanan bölgeye erişmek için yardımcı bir aygıt gerektirmektedir^{43,44}.

2.8. Mekanik Kapak Protezi Kullanan Hastalarda Diş ekimi

Mekanik kapak protezi taşıyan hastaların yaş ortalaması ve bu hastaların sistemik durumları çoğu zaman dental tedavilerin ertelenmesine ve bunun sonucunda diş çekimini gerektiren problemlere sebep olmaktadır. Çürük dişlerin birer infeksiyon odağı olarak bakteriyel endokardite sebep olabilmesi, mekanik kapak protezi taşıyan hastalarda tedavi edilemeyecek durumda olan çürük dişlerin çekiminin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır^{1,11}.

Oral antikoaglan kullanan bu hastaların lokal anestezi altında minör oral cerrahi işlemleri veya diş çekimleri planlandığında çoğunlukla uygulanan protokol, hastanın hastaneye yatırılması, planlanan cerrahi işlemden 3 gün önce warfarin alımının durdurularak yerine heparin uygulaması, cerrahi işlemden 6 saat önce heparinin durdurulması, lokal anestezi altında minör cerrahi işlemin gerçekleştirilmesini içermektedir. Cerrahi işlemden sonraki iki gün boyunca da heparin uygulanmakta, daha sonra warfarin uygulamasına yeniden başlayarak hasta taburcu edilmektedir⁶. Bu protokolün diş çekimi gibi minör ağız cerrahi işlemleri için uygulanması, hastanede yatırılarak tedaviyi gerektirdiğinden önemli iş gücü ve zaman kaybı ve yüksek tedavi harcamalarına sebep olmaktadır. Bu araştırmanın amacı INR değeri 1- 4 aralığında olan hastalarda warfarin kullanımına ara vermeden, lokal hemostatik önlemler alınarak gerçekleştirilen diş çekiminin güvenirliğini değerlendirmektir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Araştırma protokolü Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu' nun onayına sunuldu. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından warfarin tedavisi sürdürülmekte olan hastalardan, klinik ve radyografik diş muayenesi sonucunda en az bir diş çekimine ihtiyaç duyan 27 hasta ve herhangi bir ilaç kullanmayan 13 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalamaları 43,5 olan 21 kadın ve 19 erkek, toplam 40 hastaya araştırma hakkında bilgi verilerek hazırlanan bilgilendirilmiş onam belgesiyle yazılı izinleri alındı.

Kontrol grubunu oluşturan 13 sağlıklı bireyden birer diş çekimi yapıldı. Oral antikoagülan tedavisi gören 27 hastada farklı zamanlarda toplam 39 diş çekimi uygulandı. Bu hastaların birden fazla grupta yer alması sağlanarak her deney grubunda (Grup 1- 3) onüçer diş çekimi (n=13) yapıldı. Grup 2 (DMAH) uygulamasında bir, Grup 3 (SH) uygulamalarında da iki diş çekimi dişin kırılması ve cerrahi çekim uygulaması nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı.

Hastalar warfarin tedavisi sürdürüldüğünde diş çekiminin yapıldığı gün, DMAH veya SH uygulandığında ise kan testleri ve heparin infüzyonlarının hastane ortamında tamamlanabilmesi için 3-4 gün süreyle kardiyoloji servisinde yatırılarak postoperatif takipleri gerçekleştirildi.

Diş çekiminin yapıldığı gün INR değeri ölçüldü. İşlemden bir saat önce oral antikoagülan tedavisi görmekte olan tüm hastaların, 2 gr oral amoksisilin almaları sağlandı. Diş çekimleri Ç.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde gerçekleştirildi. Birden fazla diş çekimi gereken hastalara en az bir hafta arayla işlem yapıldı.

Çekim bölgesinin anestezisi için adrenalin içermeyen bir lokal anestetik ajan (Citanest: Octapressin %3 2ml Eczacıbaşı İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, TÜRKİYE) tercih edildi. Lokal anestezi sağlandıktan sonra diş çekimi yapılarak soket içine tampon yerleştirildi ve işlemi yapan hekim tarafından kanama kontrolünü sağlamak için 20 dakika süreyle baskıyla tutuldu. Kanama kontrolü için kullanılan tamponların kuru ağırlıkları steril koşullarda hassas terazide (Schimatzu®, Schimatzu Corporation, Kyoto, Japonya) ölçülerek kaydedildi. Tamponlarının ağız ortamındaki

tükürükten etkilenmemesi amacıyla cerrahi aspiratör (Bıçakçılar®, İstanbul, Türkiye) ve dil altına ve yanak bölgesine yerleştirilen steril tamponlardan yararlanıldı. 20 dakikalık bası işlemi tamamlandıktan sonra çekim boşluğuna hemostatik ajan olarak okside edilmiş selüloz (Surgicel® Oxidized Cellulose Ethicon, Neuchâtel, SWITZERLAND) yerleştirildi ve 3.0 ipek suture ile tespit edildi. Kanama olasılığına yönelik bölgeye yeni tampon uygulanarak hastaya postoperatif öneriler anlatıldı. Hastalar 48 saat sonra sutureleri alınmak üzere kliniğe çağrıldı.

Heparinize edilen hasta grubunda (Grup 2 ve Grup 3);

Hastalar işlemden üç gün önce hastaneye yatırılıp INR >2,0 olduğunda bu değeri düşürmek için warfarin durdurulduktan sonra INR 2,0 nin altına düşer düşmez heparin uygulamasına başlandı. aPTT, DMAH verildiğinde normal değer 2-3 katı, SH verildiğinde normalin 2,5-3,5 katı olacak şekilde kontrol altında tutularak heparinizasyon sürdürüldü. SC uygulamada 24 saat önceden, İV uygulamada ise 6 saat önceden heparin kesilip dış çekimi gerçekleştirildi. Hemostaz sağlandıktan sonra heparine devam edildi ve dış çekimini takip eden ikinci günden sonra heparin uygulaması sırasında warfarine başlanıp, INR 2 olunca heparin durdurularak warfarin ile antikoagulan tedaviye devam edildi.

Antikoagulan tedavi gören Grup 1- 3 hastaların INR değerleri, kanama değerleri ve kanama komplikasyonu için postoperatif ek müdahale yapıp yapılmadığı kaydedildi. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda (Grup 4) ise dış çekimi sonrası kanama miktarı ölçülerek kaydedildi. Tüm hasta gruplarında yalnız basit dış çekimi işlemi sonuçları kaydedildi. Dişin kırılması ve cerrahi çekimin zorunlu olduğu uygulamalar değerlendirme dışı bırakıldı.

Tüm hastaların INR değerlerinin işlem gününde “1-4” aralığında olmasına dikkat edildi. Dış çekimi sonrasında hastalara rutin postoperatif önerilerde bulunarak kanamayı artırabilecek işlemlerden kaçınmaları istendi. İşlemden 48 saat sonra kontrole çağrılan hastaların dikişi alındı ve soketin durumu gözlemlendi. 48 saat içinde gözlenen kanama ve kullanılan steril tampon sayısı ile ilgili hastadan bilgi alınarak kaydedildi.

Hastalar işlemden bir hafta sonra da kontrole çağrılarak çekim yarasının iyileşmesi gözlemlendi ve bu dönemde oluşabilecek komplikasyonlar sorgulandı.

İlaç kullanımı olan üç grupta hastanede yatış, ilaç uygulamaları, INR ve aPTT testleri dikkate alınarak diş çekimi işlemi başına ortalama maliyet hesaplandı. Hesaplamalar için bütçe uygulama talimatları (<http://www.bumko.gov.tr>) dikkate alındı.

Veriler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı' nda analiz edildi. Verilerin istatistiksel analizi varyans analizi (ANOVA), Fisher' in LSD post hoc testi, t-test ve Pearson' ın Korelasyon ve Ki-kare testleri ile gerçekleştirildi.

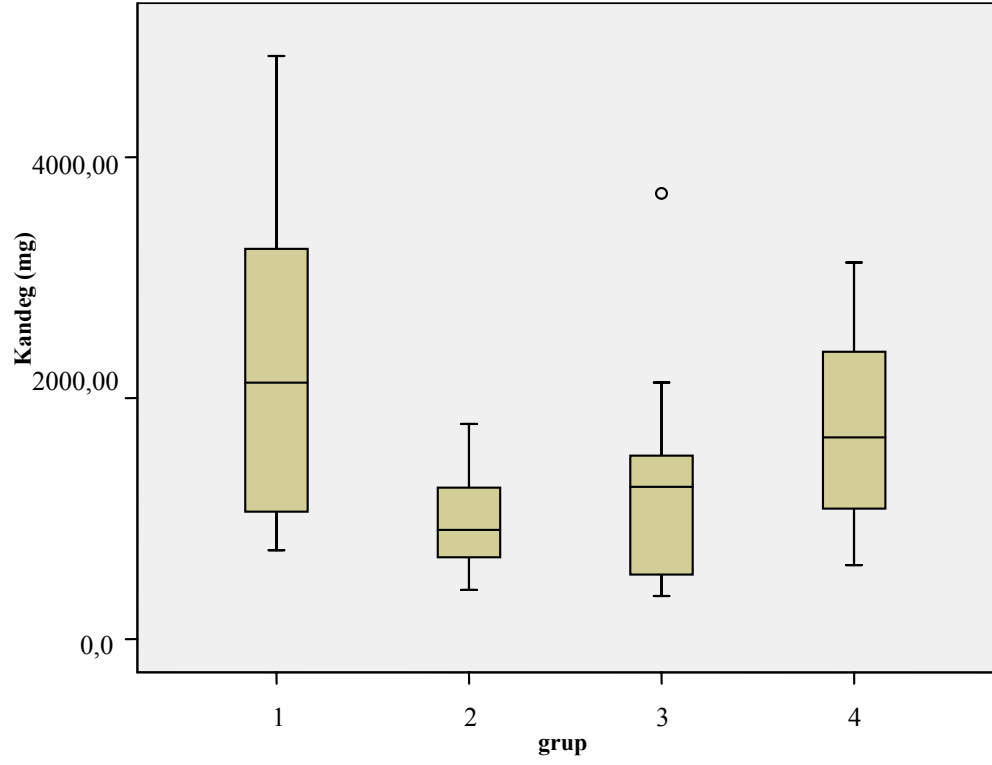
4. BULGULAR

Araştırmamızın bulguları çizelge 4.1' de verilmiştir.

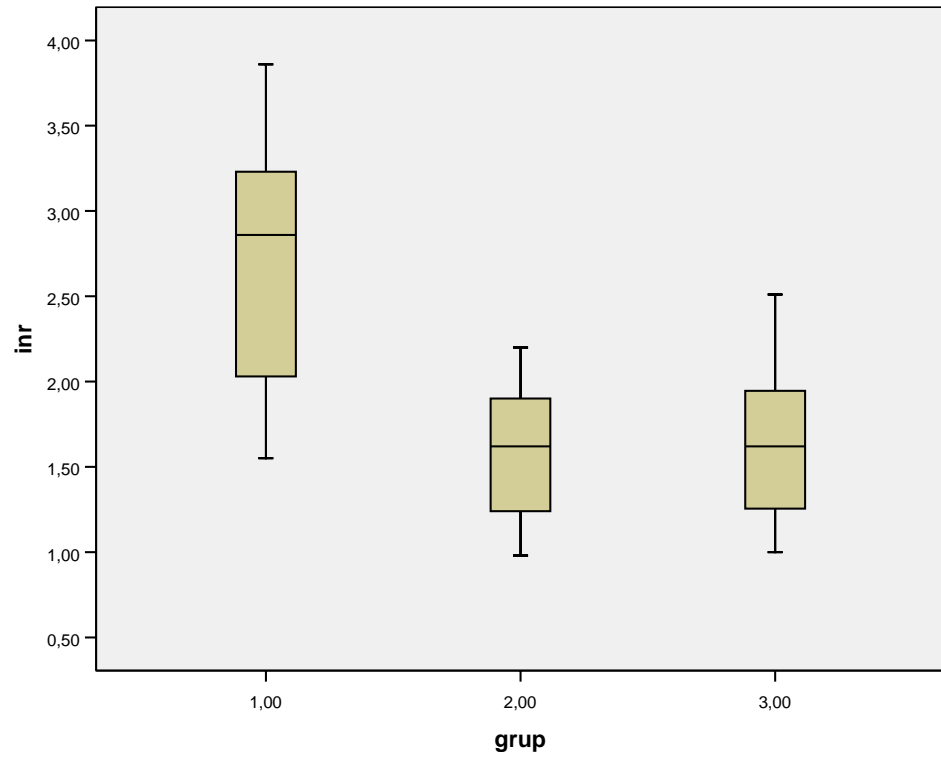
Çizelge 4.1. Gruplardaki kanama miktarı (mg) ve INR değerleri

	Grup 1 (Warfarin Kesilmeyen)	Grup 2 (DMAH)	Grup 3 (SH)	Grup 4 (Kontrol)
1	4513,7 (INR=3,23)	877,5 (INR=1,26)	667,5 (INR=1,6)	2287,6
2	901,8 (INR=2,02)	1610,5 (INR=0,98)	1262,6 (INR=2,51)	2384,1
3	4166,8 (INR=3,27)	1142,3 (INR=1,8)	887,3 (INR=1,0)	1673,3
4	2127,7 (INR=2,05)	1265,4 (INR=1,2)	2129,0 (INR=1,62)	2493,4
5	4838,6 (INR=3,19)	899,7 (INR=1,22)	1644,0 (INR=1,31)	1350,6
6	1015,7 (INR=3,51)	621,2 (INR=1,4)	1399,5 (INR=1,2)	620,2
7	2020,3 (INR=1,55)	910,8 (INR=1,64)	3698,8 (INR=1,89)	3124,4
8	3023,5 (INR=3,86)	407,5 (INR=1,6)	399,8 (INR=1,169)	2293,2
9	1936,4 (INR=3,14)	1246,8 (INR=2,1)	394,1 (INR=1,71)	1082,7
10	2742,9 (INR= 1,89)	496,4 (INR=2,0)	1337,4 (INR=2,0)	2804,4
11	3238,1 (INR=2,03)	734,0 (INR=2,2)	357,2 (INR=2,28)	1193,7
12	1056,8 (INR=2,13)	1784,6 (INR=1,8)		612,5
13	737,3 (INR=2,86)			654,7

Dört grupta gerçekleştirilen diş çekimleri sonrası oluşan kanama değerleri şekil 4.1' de, ilk üç gruba ait INR değerleri ise şekil 4.2' de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Gruplardaki kanama değerleri



Şekil 4.2. Grup 1, 2 ve 3' ün INR değerleri

Analizlerde, çalışılan parametrelerin parametrik testlerle kontrol edilebilirliği doğrulandı.

Tek yönlü ANOVA testinde gruplar arası kanama değerleri arasındaki farklılık ($p=0.002$) ve INR değerleri arasındaki farklılık ($p=0,00$) anlamlı bulundu. İkili karşılaştırmalar için Fisher'ın LSD post-hoc testi uygulandı. Warfarin kullanımı sürdürülen grup 1'de DMAH veya SH kullanılan gruplara oranla dış çekimi sonrası daha fazla kanama olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. İlaç alan gruplar arası kanama ve INR değerleri karşılaştırılması

Gruplar	N	Kanama Değerleri(mg) Ort. \pm SS	INR
1 (Warfarin)	13	2486 \pm 1408 *, α	2.6 \pm 0,7 β , λ
2 (DMAH)	12	999 \pm 425 *, Ω	1.6 \pm 0,4 β , δ
3 (SH)	11	1288 \pm 982 α , Ω	1.6 \pm 0,4 λ , δ

Fisher'ın LSD Post-hoc testi

* Grup 1 ve grup 2 arasındaki kanama farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,001$)

α Grup 1 ve grup 3 arasındaki kanama farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,008$)

Ω Grup 2 ve 3'ün kanama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,509$)

β Grup 1 ve 2 arasındaki INR değeri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p= 0,00$)

λ Grup 1 ve 3 arasındaki INR değeri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p= 0,00$)

δ Grup 2 ve 3'ün INR değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,794$)

Grup 1 ile 4 arasındaki kanama değerlerinin karşılaştırılması için t-testi uygulandı. Dış çekimi işlemi sonrasında warfarin kullanan bireylerde ilaç kullanmayan sağlıklı bireylere oranla kanama değerinin daha fazla olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.79$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Warfarin grubu ve kontrol grubunun kanama değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Kanama Değerleri(mg) Ort. \pm SS	p
1 (Warfarin)	13	2486 \pm 1408	0.79
4 (Kontrol)	13	1736 \pm 876	

t-testi

Grup 1 ve grup 4 arasındaki kanama farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0.79$)

Grup 2 ile 4 arasındaki kanama değerlerinin karşılaştırılması için t-testi uygulandı. Dış çekimi işlemi sonrasında DMAH kullanan bireylerde ilaç kullanmayan sağlıklı bireylere oranla kanama değerinin daha az olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.002$) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. DMAH grubu ve kontrol grubunun kanama değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	Kanama Değerleri(mg) Ort. ± SS	p
2 (DMAH)	12	999 ± 425	0,002
4 (Kontrol)	13	1736 ± 876	

t-testi

Grup 2 ve grup 4 arasındaki kanama farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,002)

Grup 3 ile 4 arasındaki kanama değerlerinin karşılaştırılması için t-testi uygulandı. Diş çekimi işlemi sonrasında SH uygulanan bireylerle ilaç kullanmayan sağlıklı bireyler arasında kanama değeri farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.71) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. SH grubu ve kontrol grubunun kanama değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	Kanama Değerleri(mg) Ort. ± SS	p
3 (SH)	11	1288 ± 982	0,71
4 (Kontrol)	13	1736 ± 876	

t-testi

Grup 3 ve grup 4 arasındaki kanama farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,71)

INR değerleri ve kanama miktarı arasında Pearson korelasyon testine göre pozitif korelasyon ilişkisi gözlemlendi.

Warfarin kullanımı sürdürülürken veya iki farklı heparin preparatıyla ilaçları değiştirilerek, WHO' nun tanımladığı bakteriyel endokardit antibiyotik profilaksisi altında ve adrenalin içermeyen lokal anestezi ile diş çekimi gerçekleştirilen hastaların hiçbirinde, işlemden sonraki bir haftada sağlık kuruluşuna başvurmayı gerektirecek bir kanama komplikasyonu gözlenmedi. Bu hastalar diş çekimini izleyen günlerde çekimi gerçekleştiren hekimlerine başvurmayı gerektirecek bir kanama sorunu da yaşamadılar.

Hastaların 48. saat kontrollerinde kendilerine verilen steril tamponlardan kaç adet kullandıkları sorulduğunda, warfarin kullanan grupta işlem sonrası kanama kontrolü için dört hasta sadece bir tampon kullanarak, bir hasta iki tampon, yine bir hasta üç tampon ile kanamayı kontrol altına alırken, gruptaki diğer yedi hasta tampon kullanmalarını gerektirecek bir kanama izlenmediğini ifade ettiler. Düşük molekül ağırlıklı heparin verilen bireylerde, iki hasta beşer tampon kullanmak zorunda kalırken, bir hasta kirlenmeyen bir tampon kullandığını ifade etti, gruptaki diğer dokuz hasta tampon kullanmadıklarını ifade ettiler. Standart heparin uygulanan gruptaki hastalardan ise işlem sonrası sadece üç hasta ikişer tampon ile kanama kontrolüne destek olurken gruptaki diğer sekiz hasta tampon kullanmadıklarını belirttiler (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Diş çekimi sonrası gruptaki tampon kullanımı

Diş Çekimi Sonrası Tampon Kullanımı				
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
Tampon kullanan kişi	6	3	3	12
Tampon kullanmayan kişi	7	9	8	24
Toplam	13	12	11	36

$P=0,468$

Pearson Ki Kare testi ile yapılan değerlendirmede tampon kullanımı açısından ilk üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,468$).

Maliyet hesapları sonunda heparinize edilen grupta en az üç gün süreyle hastane yatışı, ilaç uygulamaları ve koagülasyonun izlenmesi için gereken laboratuvar testler dikkate alındığında SH alan grupta ortalama 191 YTL harcama yapılırken, DMAH alan grupta ortalama maliyet 93 YTL olarak izlendi. Warfarin kullanımı sürdürülen grupta ise en az bir günlük hastane yatışı ve laboratuvar takibinin 16 YTL'ye mal olduğu gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

Kardiyolojik problemleri nedeniyle yaşamları boyunca warfarin kullanmaları gereken bireylerin kanama riski nedeniyle dental tedavileri ertelenebilmektedir. Bu hasta grubunda çekilmesi gereken dişler, birer infeksiyon odağı olarak ciddi risk oluşturmakta ve diş tedavilerinin süratle ve doğru biçimde gerçekleştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Tromboemboli ve kanama riski taşıyan bu hastalarda warfarinin kesilmesi, dozunun azaltılması veya başka bir ilaç ile değiştirilmesi tartışma konusu olmuştur⁴⁵.

Kalp hastalarının dental tedavileri amacıyla epinefrin içermeyen lokal anestetiklerin tercih edilmesi veya epinefrin miktarının kısıtlanması önerilmektedir^{9,36}. Araştırmamızda epinefrinin kardiyak yan etkilerinin önlenmesinin yanı sıra, vazokonstriktif etkisi nedeniyle çekim sonrası kanama ölçümleri üzerinde oluşturabileceği değişikliklerin önlenmesi amacıyla epinefrin içermeyen bir lokal anestetik olan Citanest® (%3 Prilocain Eczacıbaşı İlaç San. Ltd. Şti. İstanbul Türkiye) tercih edilmiştir.

Araştırmamızda standart koşulların sağlanması amacıyla diş çekimi işlemi travmatik biçimde gerçekleştirilmiş, flep kaldırılmasını gerektiren ve komplikasyonlu çekim uygulanan işlemler çalışmaya dahil edilmemiştir. Tampon ile bası uygulanması kanama kontrolü için önerilen yöntemlerden biridir². Araştırmamızda hemostaz amacıyla uygulanan tamponların ağırlıkları ölçülerek çekim sonrasında standart bir sürede kanama miktarı hesaplanmıştır⁴⁶. Diş çekimi sonrasında genellikle kanama kontrolünün ilk 20 dakikada sağlandığı göz önüne alınarak ölçümler bu süre zarfında gerçekleştirilmiştir. Bu sürede ağızdaki tükürük cerrahi aspiratör ile alınarak çekim soketine yerleştirilen steril spançlardan uzaklaştırılmıştır.

Pıhtılaşma bozuklukları izlenen doğumsal veya edinilmiş anomalilerin hepsinde, oral cerrahi işlemleri takiben erken veya geç dönem kanama riski bulunmaktadır. Bu durumdaki hasta gruplarında ve oral antikoagülan kullananlarda, diş çekimini takiben çekim bölgesine farklı pek çok preparat uygulanarak en güvenilir yönteme ulaşılmaya çalışılmıştır. Devani ve ark. Surgicel® ve sutur yardımıyla lokal hemostaz sağladıklarını rapor etmişlerdir³². Surgicel® 'in lokal hemostatik olarak etkinliği başka preparatlarla karşılaştırılmıştır. Vinckier ve ark.⁴⁷, antikoagülan verilen tavşanlarda yaptıkları bir

çalışmada okside selulozun, trombini kanama bölgesine taşıyıcı görevinden, yara duvarlarına uygulama kolaylığından söz etmişlerdir. Beriplast P®'nin Surgicel® ile karşılaştırıldığı bir araştırmada warfarin kullanan ve INR değerleri terapötik sınırlarda olan bireylerin ilaçlarında değişiklik yapılmadan diş çekimi gerçekleştirilmiş ve lokal kanama kontrolü amacıyla uygulanan Beriplast P®'nin çekim sonrası kanamayı önlemekte Surgicel® kadar etkin olduğu ve ulaşılması zor bölgelerde tercih edilebileceği rapor edilmiştir³⁷.

Benoit ve ark. da bir çalışmada desmopressin ve fibrin yapıştırıcının diş çekimi sonrası etkinliğini değerlendirmişlerdir⁴⁸. Sonuç olarak postoperatif kanama problemi beklenen hastalarda diş çekimi sonrası lokal (ya da sistemik) antifibrinolitiklerin veya fibrin yapıştırıcı kullanımının uygun olduğu rapor edilmiştir. Fibrin yapıştırıcı, antikoagülan kullanan hastalarda kullanıldığı gibi⁴⁹, kanama eğilimli hastalarda da kullanılmış ve kanama kontrolünde etkin olduğu gözlenmiştir⁵⁰. Mankad 40 hastada gerçekleştirdiği 63 diş çekimi sonrası Beriplast P® kullanımının lokal hemostazda jelatin sünger, ipek sutur ve traneksamik asitli gargara gibi diğer lokal yöntemlere göre daha etkin sonuç verdiğini rapor etmiştir⁵¹.

Webster ve ark. INR < 4 olduğunda warfarin dozunda değişiklik yapmadan sokete Surgicel® yerleştirip üzerine traneksamik asit solusyonu (Cyclokapron®, Pharmacia) ile çalkalama işlemi uygulamışlardır⁵². Traneksamik asit solusyonunun (% 4,8) işlemden sonraki 7 gün boyunca günde iki kez 10' ar ml olmak üzere çalkalama için kullanımı başka araştırmacılar tarafından da önerilmiştir²⁴. Carter ve ark. bir araştırmada 2 ve 5 günlük sürelerde traneksamik asit uygulamasının postoperatif kanama üzerindeki etkileri karşılaştırmışlardır⁵³. Traneksamik asitle yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da soket içine solusyonu taşımaya en uygun ajan olarak okside selüloz kullanılmıştır. Çalışma kapsamında 85 hastada warfarin tedavisi kesilmeden gerçekleştirilen 152 diş çekimi sonrasında 3 kanama olgusu rapor edilmiştir. Çalışmada 2 günlük traneksamik asit uygulaması 5 günlük uygulamayla karşılaştırıldığında hemostatik etkinlik bakımından iki uygulamanın benzer sonuçlar yarattığı rapor edilmiştir⁵⁴. Carter ve ark.'nın başka bir yayınlarda antikoagülan alan bir hastada otolog fibrin yapıştırıcı kullanımını değerlendirilmiştir. Warfarin kullanan hastada diş çekiminden daha invazif bir işlem olan kist enükleasyonu

gerçekleştirilmiştir. Tromboemboli riski yüksek olduğundan INR 3,8 iken opere edilen hastada otolog fibrin yapıştırıcı ile lokal hemostaz sağlanmıştır⁵⁵.

Yoshimura ve ark.⁵⁶, kalp kapağı protezi taşıyan hastaları diş çekimi sonrası kanama açısından değerlendirmişlerdir. Kanamanın periodontal sağlık, inflamasyon, infeksiyon, kalmış kök varlığı ve travma gibi lokal nedenlere bağlı olabileceği gibi, bireysel özelliklerle de değişebileceği vurgulanmıştır. Protrombin zamanının tedavi düzeyi üzerine çıktığı olgularda lokal hemostatik önlemlere karşın kanama gözlenmiştir⁵⁶. Çalışma sonucunda oral antikoagülan dozu azaltılarak protrombin zamanı normalin 1,5-2 katı kadar uzadığında kanama komplikasyonu beklenmeyebileceği bildirilmiştir².

Jeske ve Suchko, oral antikoagülan kullanımının diş çekimi için durdurulmasının yanlış bir uygulama olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar diş çekimini gerçekleştiren ve oral antikoagülan tedavisini izleyen hekimlerin bu konuda eğitimi ve bilgili olmasının yanı sıra hastalarını bilgilendirmelerinin de gerekliliğini vurgulamışlardır⁵⁷. Literatürdeki çalışmalar oral antikoagülanın kesilmesi veya değiştirilmesi yerine terapötik INR düzeylerinde (1- 4), ilaç kesilmeden, lokal hemostatik önlemlerle diş çekimi gibi oral cerrahi işlemlerinin güvenle gerçekleştirilebileceğini desteklemektedir⁴⁵. Önerilen lokal hemostatik yöntemler, jelatin sünger, ipek sutur, lokal (gargara) veya sistemik traneksamik asit uygulamaları ve atravmatik yöntemlerle çalışılmasıdır⁵⁷.

Colley ve ark. implant yerleştirilmesi veya diş çekimi planlanan hastaların oral antikoagülan kullanması durumunda, INR seviyesini terapötik aralıkta tutulması kaydıyla kanama riskinin azalacağını bildirmişlerdir⁵⁸.

Dios ve ark.⁵⁹ mekanik kapak protezi taşıyan ve INR değerlerinin 3,5 olarak ayarlanması önerilen yüksek tromboemboli riskli hastalarda⁶⁰ oral antikoagülan kesilmeden işlem yapılabileceğini savunmuşlardır. Valle ve ark.³⁹, INR değeri 1,5-3 aralığında olan ve oral antikoagülan kullanan bireylerde, PRP uygulamasının, hastanede yatış gereksiniminin, infeksiyon ve kanama riskinin azalması üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Güncel literatürde fibrin yapıştırıcı ve traneksamik asit gargarası gibi yöntemlerle işlem sonrası kanamanın kontrol altına alınabildiği rapor edilmiştir⁶¹. Oral antikoagülanın kesilmesini⁶² öneren görüşe karşın, literatürde ciddi kanama

problemlerinden çok tromboemboli olguları izlenmesinin dikkate alınması^{62,63} gerektiği hatırlatılmıştır .

Oral antikoagülan kullanan ve INR değerleri terapötik aralıkta olan hastaların ilaçlarında değişiklik yapılmadan diş çekimi uygulanan bir araştırmada otolog fibrin yapıştırıcısının lokal kanama kontrolü üzerindeki etkisi traneksamik asitle karşılaştırılmıştır³⁸. Bu araştırmada her iki grupta da çekim soketine yerleştirilen Surgicel® üzerine bir grupta % 4,8'lik traneksamik asit solusyonu, diğer grupta fibrin yapıştırıcı uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda otolog fibrin yapıştırıcısının kanama kontrolünde traneksamik asit kadar etkili olduğu; ancak yüksek maliyet ve hazırlama işleminin zaman alması gibi dezavantajlar taşıdığı bildirilmiştir.

Bandrowsky de yaşamboyu antikoagülan kullanan hastalarda, ilaç değişikliği yapılmadan traneksamik asit gargara uygulaması ile diş çekimi sonrası kanama komplikasyonu olmadığını rapor etmiştir⁶⁴. Little ve ark.,⁶⁵ INR 3,5 altında seyrettiğinde cerrahi uygulanabileceğini, aşırı kanama gerçekleşirse jel sünger ve trombin yardımıyla etkin hemostaz sağlanabileceğini bildirmişlerdir. Oxycel, Surgicel veya mikrofibriler kollajen de uygulanabileceği ancak trombinin bu ajanlarla birlikte kullanılması halinde inaktive olacağını⁴¹ bildirmişlerdir.

Blinder ve ark., antikoagülan tedavi gören ve diş çekimi uygulanan hastalarda rezorbe olabilen jelatin sünger, jelatin sünger ile fibrin yapıştırıcı, jelatin sünger ile traneksamik asit ağız gargarası uygulamalarını karşılaştırmış ve kanama kontrolü açısından üç grup arasında anlamlı bir fark gözlenmediğini rapor etmişlerdir⁶⁶. Bodner ve ark. antikoagülan alan ve INR değerleri 1- 5 aralığında olan hastalarda yapılan oral cerrahi girişimlerde rezorbe olabilen jelatin sünger ve fibrin yapıştırıcısının kanama kontrolü üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır⁶⁷. Bu araştırmanın sonucunda kanama komplikasyonu gelişmediği gibi INR ve cerrahi travma arasında korelasyon izlenmemiş ve fibrin yapıştırıcısının oral antikoagülan kullanan bireylerde ağız cerrahisinde kanama kontrolü için kullanılabilmesi belirtilmiştir. Bu çalışmanın aksine, araştırmamızın sonuçları INR değeri ile kanama miktarı arasında korelatif bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Antikoagülan tedavisi alan hastalarda diş çekimi sonrasında rutin olarak fibrin yapıştırıcı kullanılması yüksek maliyetli bir uygulama olarak nitelendirilmiştir⁶⁸. Öte

yandan fibrin yapıştırıcı kullanımının viral infeksiyon açısından risk yaratabileceği rapor edilmiştir⁶⁹.

Araştırmamızda hemostazın sürdürülmesi için lokal hemostatik ajan olarak literatürdeki araştırmalarda etkinliği ortaya konulmuş oksisellülöz (Surgicel®) ve 3.0 ipek sutur uygulanmıştır. Bu yöntemle warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya standart heparin uygulanan bireyde gerçekleştirilen toplam 36 diş çekiminden sonra 7 günlük takip süresince hastaların hiçbirinde ikinci müdahaleyi gerektiren kanama komplikasyonu ile karşılaşılmasıdır.

Warfarin kullanımının cerrahi girişim sonrası kanama riski oluşturması, warfarin kullanımına ara verilmesinin ise tromboemboli riski oluşturması nedeniyle antikoagülanın kesilmesinin veya heparinle değiştirilmesinin güvenilirliği ve gerekliliği pek çok araştırmaya konu olmuştur. Mehra ve arkadaşları²¹ heparinin sürekli antikoagülan kullanan, yüksek tromboemboli riski taşıyan ve ağız veya dişe yönelik cerrahi işleme gereksinim duyan hastalar üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada standart ve düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamaları karşılaştırılmıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının aPTT üzerine etki göstermemesi, sık aralıklı kan testleri gerektirmemesi, sürekli IV uygulama yerine günde tek doz SC uygulama kolaylığı, biyolojik yarılanma ömrünün standart heparinden daha uzun olması ve geleneksel heparin dozundan daha düşük dozda uygulama gereksinimi gibi üstünlükleri olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmada her iki hasta grubu da hastanede yatırılarak tedavi edilmiş, ancak tedavi maliyetleri açısından bir karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda gruplar arasında ortalama tedavi maliyetleri karşılaştığında SH uygulanan grupta, DMAH uygulanan gruba oranla iki kat, warfarin kullanımı sürdürülen gruba oranla 12 kat harcama yapıldığı gözlenmiştir. Bu farklılık koagülasyonun takibi için sık aralıklarla tekrarlanması zorunlu olan laboratuvar testlerinden kaynaklanmaktadır.

Elkayam⁷⁰, mekanik kalp kapağı taşıyan gebelerde warfarin, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını değerlendirdiği yayınında, DMAH' in yüksek biyouyumluluk, kanama riskinin azalması, heparine göre daha uzun yarılanma ömrü olması gibi üstünlükleri olduğunu belirtmiştir; ancak henüz gebelikte DMAH kullanımını destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır.

Todd⁷¹, kişisel deneyimleri ışığında oral antikoagülan kullanmında değişiklik yapılmadığında kanama kontrolünün güç olduğunu belirtmiştir. Araştırmacı tromboemboli riskine bağlı olarak her hastada farklı bir uygulama gerekebileceğini ve hasta oral cerrah ve kardiyolog hekim üçlüsü tarafından belirlenebilecek bir tedavi seçeneğinin en iyi yol olduğunu vurgulamıştır⁷¹. Ağız cerrahisi dışındaki alanlarda da DMAH' den güvenle yararlanılabilmektedir⁷². SC uygulamada serebral iskemili hastalarda komplikasyon gözlenmemiştir. SH ile kıyaslandığında DMAH anti faktör IIa' dan daha çok anti faktör Xa özelliği göstermektedir. Kanama ve tromboemboli riski daha düşüktür. SH' e göre daha belirgin antikoagülan yanıt verir. SC olarak uygulanabilir. Tedavi dozlarında aPTT normal seyrederek. Anti faktör Xa ölçülerek antikoagülan etkisi gözlenebilmektedir⁷³. SH'e oranla DMAH ile karşılaşılan hemorajik komplikasyonlar daha az sayıdadır⁷⁴.

Dios ve ark. DMAH' in avantajlarından söz etmişlerdir. DMAH iyi tolere edilebilmekte ve böbrek hastalarının son evrelerinde ve tromboemboli riski bulunan gebelerde kullanılmaktadır. Aşırı kanama geliştiğinde bir heparin antagonisti olan protamin kullanılabilmesi – geçici hipotansiyon, anafilaktik reaksiyon ve pulmoner vazokonstriksiyon gibi ciddi yan etkileri olmasına karşın – avantaj olarak kabul edilmektedir⁵⁸. Mekanik kapak protezi taşıyan ve atriyal fibrilasyonu olan hastalar tromboemboli açısından yüksek risk taşımaktadır⁷⁵. DMAH' in başarı ile uygulanması protetik kapak taşıyanlarda oral antikoagülanların komplikasyon ve yan etkilerine karşı iyi bir alternatif olarak belirtilmiştir^{76,77}. Beirne 2005 yılında yayınladığı makalesinde literatürdeki pek çok veriyi yeniden gözden geçirmiştir⁷⁸. Oral antikoagülan alan hastalar, tromboemboli riskine göre, yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayrılmaktadır⁷⁹. Yüksek riskli cerrahilerde yaşamı tehdit edici aşırı kanama beklendiğinden warfarin kullanımı heparinle değiştirilerek veya değiştirilmeden durdurulmaktadır^{79,80,81}. Oral antikoagülan kullanan ve oral antikoagülan kullanmayan 250 şer kişilik iki grupta gerçekleştirilen randomize bir çalışma⁸² örnek olarak verilmiştir. Çalışmada diş çekimleri sonrası kanama karşılaştırıldığında ilaç kullanan grupta dört, kullanmayan grupta ise üç kişide kanama gözlenmiş, kanama lokal yöntemlerle durdurulmuştur. Warfarinin DMAH ile değiştirilmesinin^{79,81,83} yüksek riskli hastalarda tromboemboliye karşı koruyucu olmayacağı, SH uygulamasının tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir. SH uygulaması ise günlerce hastanede yatış, cerrahi

öncesi ve sonrası laboratuvar takipleri gerektirmesi nedeniyle ekonomik açıdan dezavantajlı olmaktadır^{79,81,83}. Çakır ve Özcan, DMAH' in SH kadar etkili olmasının yanı sıra SC uygulanabilmesi ve laboratuvar takibi gerektirmemesi nedeniyle daha kullanışlı olduğunu belirtmişlerdir⁸⁴. Todd ve arkadaşları düşük molekül ağırlıklı heparinin biyoyumluluğunun % 95'e ulaştığını, yüksek dozda antikoagülan kullanılan hastalarda oral ve maksillofasiyal minör cerrahi girişimleri gerektiğinde düşük molekül ağırlıklı heparinin tercih edilebileceğini rapor etmişlerdir⁸⁵. Araştırmamızın sonuçları bu görüşü destekler niteliktedir. Warfarin yerine DMAH uygulanan hasta grubunda diş çekimi sonrasında çalışmadaki diğer gruplara oranla daha az kanama meydana gelmiştir. DMAH uygulanan hasta grubunda kanama miktarı warfarin kullanımı sürdüren gruptan ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundaki hastalardan anlamlı biçimde daha az olmuştur. Bu hastalarda aynı zamanda tromboemboli açısından bir komplikasyon gelişmemiştir.

Warfarinin heparinle değiştirilmesi, warfarinin tamamen kesilip hiçbir antikoagülan kullanılmamasına oranla tromboemboli yönünden kardiyolojik hasta için koruyucu niteliktedir; ancak hastanın kan testleri ile izlenmesi ve ilacın uygulama şekli nedeniyle hastanede yatışın zorunluluğu ekonomik açıdan tedaviye ek masraflar getirmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin, standart heparinle kıyaslandığında sözü edilen üstünlüklerinin yanı sıra, kendi kendine ilaç uygulamasının hasta için pratik olmaması dezavantajı olarak bildirilmektedir. Warfarin tedavisi kesilmeden oral cerrahi uygulamalarının güvenilirliği merak konusu olmuştur. Bu durumda ilacın tedavi edici etkisi devam ederek tromboemboli riski önlenmiş olacaktır. Ancak kanama riskinin artmaması için INR seviyeleri için sınırlar belirlenmelidir. INR değeri 2-3 aralığında olduğu durumda antikoagülan kesilmeden güvenle minör cerrahi yapılabileceği görüşüne karşı³ en doğru kararın kardiyolog ile yapılan konsültasyon sonucu verilebileceği⁹ öne sürülmüştür. Van der Meer ve ark. 1993 yılında, 1608 hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada, kalp kapağı protezi taşıyanlarda hedef INR değerinin 4 olduğunu ve optimum antikoagülasyonun INR oranının 2,5-4,9 aralığındayken sağlandığını belirtmişlerdir⁸⁶. Cannegieter ve ark. 1995'te protetik kalp kapağı taşıyan hastalarda hedef INR değerinin 3-4 aralığında olması gerektiğini vurgulayarak bu görüşü desteklemişlerdir²⁹. Beirne ve ark.⁴⁵, araştırmalarında INR değerinin 4'ten büyük olduğu durumda hiçbir cerrahi girişimin uygun olmayacağını,

INR değerinin 4'ün altındayken minör oral cerrahi girişimlerde minimal kanama bekleneneęini¹⁵ belirtmişlerdir. Araştırmacılar basit diş çekimi dışında birden fazla diş çekimi veya daha invaziv işlemler zorunlu olduğunda INR değerinin 3'ün altına düşürülmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Blinder ve ark. 2001 yılında yayınladıkları araştırmalarında farklı INR aralığında gruplar oluşturarak antikoagölan tedavisi alan hastalarda diş çekimi gerçekleştirmişlerdir⁸⁷. Çalışmanın sonucu, oral antikoagölan kesilmeden diş çekimlerinin yapılabileceği görüşünü desteklemektedir. Evans ve ark. INR değeri 4,1'den küçük olduğunda, hastane yatışı yapılarak diş çekiminin güvenle yapılabileceğini rapor etmişlerdir⁸⁸.

Wahl, Benoiel ve Giglio'nun araştırmalarında INR 4'ün altındayken, oral antikoagölan dozu değiştirilmeden güvenle diş çekimi veya minimal invaziv oral cerrahi işlemlerin uygulanabileceği rapor edilmiştir^{7,89,90}.

Araştırmamızda, basit diş çekimi uygulaması için literatür bilgilerinin ışığında INR değerinin 4'ten küçük olması hedeflenmiştir. Böylece oral antikoagölan ilacın beklenen terapötik etkisinin sürdürülmesi ve hastaların tromboemboli riskinden korunması amaçlanmıştır. Heparinize edilecek olan hastaların INR değerleri 2'nin altına düşürüldükten sonra heparin verilmeye başlanıp aPTT takibi sürdürülmüştür. INR değerleri ile kanama miktarı arasında korelasyon olup olmadığının belirlenmesi amacıyla heparin uygulanan gruplarda da INR değerleri incelenmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparin verilen grupta ise aPTT etkilenmediği için yine INR değerleri kaydedilmiştir. Warfarin kullanan hastalarda (Grup 1) INR değerleri ve diş çekimi sonrası kanama miktarı heparin uygulanan Grup 2 ve Grup 3'teki hastalara oranla daha yüksek bulunmuş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte, warfarin kullanan hastaların kanama miktarları kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar literatürdeki bilgilerle uyumludur. Çalışmamızın sonuçları warfarinin kesilerek heparin uygulamasıyla kanamanın en aza indirgenebileceğini, düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasının standart heparin uygulamasıyla kanama değerleri bakımından benzer sonuçlar doğuracağını göstermektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan hastalarda tromboemboli komplikasyonuna rastlanmamıştır. Bu bulgular antikoagölan tedavisi gören hastalarda warfarin yerine DMAH

uygulamasının hemoraji riski bakımından standart heparin uygulaması kadar güvenli bir yöntem olabileceği görüşünü desteklemektedir. Araştırmamızda INR değerleri ve kanama miktarları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu sonuç INR değerinin oluşabilecek kanama miktarı açısından güvenilebilir bir gösterge olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta ve diş çekim sayısının kısıtlı olmasıyla birlikte, sonuçlar basit diş çekimi gibi minör oral cerrahi girişimlerin, INR değerinin 4'ün altında olduğu durumda, warfarin uygulamasında değişiklik yapılmadan gerçekleştirilebileceği görüşünü desteklemektedir. Bu uygulama ile warfarin kullanan hastalarda iş gücü kaybı ve hastanede yatış süresi kısaltılarak laboratuvar incelemeleri minimuma indirilebilmekte sağlık giderlerinde önemli tasarruf sağlanırken, tromboemboli ve kanama riski oluşturmadan diş çekimi gerçekleştirilebilmektedir. Bununla birlikte, daha fazla kanamanın beklenebileceği diğer oral cerrahi girişimlerde bu uygulamanın güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla kontrollü çalışmaların gerekli olduğu açıktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

* Kalp kapak protezi taşıyan hastalarda uygulanacak cerrahi girişimler oral antikoagülan kullanımı ve metastatik infeksiyon riski bakımından dikkat gerektirmektedir.

* Warfarin kullanan hastalarda (Grup 1) INR değerleri ve diş çekimi sonrası kanama miktarı heparin uygulanan Grup 2 ve Grup 3'teki hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. En çok kanama warfarin kullanan grupta, en az kanama ise DMAH uygulanan grupta izlenmiştir.

* Warfarin kullanan hastaların kanama miktarları kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

* Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması standart heparin uygulamasıyla kanama miktarı bakımından benzer sonuçlar doğurmuştur.

* Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan hastalarda tromboemboli komplikasyonuna rastlanmamıştır.

* INR değerleriyle kanama miktarları arasında pozitif korelasyon gözlenmesi INR değerinin postoperatif kanama miktarı bakımından önemli bir gösterge olabileceğini doğrulamaktadır.

* Surgicel® ve sutur uygulamasıyla bütün gruplarda etkin bir kanama kontrolü sağlanmıştır.

* Hastalarda lokal yöntemlerle önlenemeyecek bir kanama, lokal veya metastatik infeksiyon ve tromboemboli gelişmemiştir. Bir haftalık takip süresinde lokal iyileşme ve genel sağlık açısından bir problem gözlenmemiştir.

* Diş çekimi sonrasında müdahaleyi gerektiren kanama komplikasyonu bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

* Çalışmamızın sonuçları warfarin kullanan bireylerde INR değeri 4' ün altındayken, basit diş çekimi gibi minör oral cerrahi girişimlerinin lokal hemostatik önlemler eşliğinde, kanama açısından önemli bir risk oluşturmadan gerçekleştirilebileceği görüşünü desteklemektedir.

* Kalp kapak protezi taşıyan hastalarda diş çekimi işlemi için maliyet karşılaştırılması yapıldığında warfarin kullanımını sürdüren hasta grubunda iş gücü kaybı ve hastanede yatış süresinin DMAH ve SH uygulanan gruplardan daha kısa olması ve laboratuvar incelemelerinin daha az sayıda tekrarlanması nedeniyle sağlık giderlerinde önemli tasarruf sağlanabileceğini göstermektedir.

* Daha fazla kanamanın beklenebileceği diğer oral cerrahi girişimlerinde SH veya DMAH uygulaması tercih edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1- **Peterson, Ellis, Hupp, Tucker.** Preoperative Health Status Evaluation. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, 3rd Ed., Missouri: Mosby Year Book, Inc., **1998**: 2-21.
- 2- **Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL,** *Dental Management of the Medically Compromised Patient*. 6th ed., Missouri: Mosby Inc., **2002**
- 3- **Cawson RA, Spector RG, Skelly AM.** *Basic Pharmacology and Clinical Drug Use in Dentistry*. 6th Ed., Edinburgh: Churchill Livingstone Inc., **1995**.
- 4- **Solakoğlu (Aydın) Z.** Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. *Tıbbi Fizyoloji, Guyton & Hall, Çeviri*, 10.Baskı, İstanbul: Nobel Kitap Kitabevleri, **2003**: 281-286.
- 5- **Büyükakyüz N.** *Kan Hastalıkları ve Kanama Bozukluklarının Dişhekimliği Açısından Önemi*, İstanbul: Veziroğlu Matbaası, **1995**: 1-5.
- 6- **Özbayrak T.** *Dişhekimliği Cerrahisi*, İstanbul: Renk İş Ofset, **1990**; 40-49.
- 7- **Kwon PH, Laskin DM.** *Clinician's manual of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2nd.Ed., Illinois: Quintessence Publishing Co., **1997**: 111-114.
- 8- **Steinberg MJ, Moores JF.** Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **1995**; 80: 175- 177.
- 9- **Abubaker, Benson.** *Oral and Maxillofacial Surgery Secrets*, Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia, **2001**.
- 10- **Hirsh J, Fuster V.** Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. American Heart Association. *Circulation*, **1994**; 89: 1469-1480.
- 11- **Özalp Dural E.** *Farmakoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**: 353- 365.
- 12- **Gacar N, Komsuoğlu B, Utkan T.** *Kalp– Damar Hastalıkları Farmakolojisi*.1. Baskı, Kocaeli: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., **2005**: 223- 254.
- 13- **Sarıoğlu T, Erek E, Yalçınbaş YK, Salihoğlu E.** *İstanbul Kalp Cerrahisi Vakfı Oral Antikoagülasyon Tedavisi Hasta Kılavuzu*. İstanbul: Eczacıbaşı İlaç Paz., **1995**.
- 14- **Mann KG.** The Challenge of regulating anticoagulant drugs: Focus on warfarin. *Am Heart J*, **2005**; 149:536-542.
- 15- **Cordan J, Acartürk E, Aydınlar A, Çehrelı S, Karpuz H, Katırcıoğlu F, Küçüköğlü S, Narin A, Nazlı N, Nişancı Y, Şenocak H.** Türk Kardiyoloji Derneği Kapak Hastalıkları Tedavi Kılavuzu.
Erişim: (<http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k08.htm?wbnum=1400>) 2001. Erişim tarihi:01.01.2004
- 16- **Tezel T.,** *Kalp Kapak Hastalıkları*.1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., **2005**.
- 17- **Konuk MA.,** *Kalp Hastalıkları El Kitabı*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., **2005**.

- 18- **Bonow RO, Carabello B, de Leon AC jr.** ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *JACC*, **1998**; 32:1486- 1588.
- 19- **Oto A, Akalın E, Akova M, Çalangu S, Korten V, Kozan Ö, Özkan M.** Türk Kardiyoloji Derneği İnfektif Endokarditten Korunma Kılavuzu. Erişim: (<http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k04.htm?wbnum=1150>) 2001. Erişim tarihi:01.01.2004
- 20- **Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC.** Twelve year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses. *N Engl J Med*, **1991**; 324: 573- 579.
- 21- **Mehra, Cottrell.** Management of Heparin Therapy in the High-Risk, Chronically Anticoagulated, Oral Surgery Patient: A Review and a Proposed Nomogram. *J Oral Maxillofac Surg*, **2000**; 58: 198-202.
- 22- **Hirsch J.** Oral Anticoagulant Drugs. *N Engl J Med*, **1991**; 324: 1865-75.
- 23- **Gallus AS.** Long term warfarin treatment in artery disease . *Blood Rev*, **1988**; 2: 95- 101
- 24- **Troulis M, Heal TW, Leclerc JR.** Dental extractions in patients on an Oral Anticoagulant: A survey of Practices in North America. *J Oral Maxillofac Surg*, **1998**; 56: 914-917.
- 25- **Souto JC, Oliver A, Zuazu I – Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J.** Oral Surgery in Anticoagulated Patients Without Reducing the Dose of Oral Anticoagulant: A Prospective Randomized Study. *J Oral Maxillofac Surg*, **1996**; 54: 27-32.
- 26- **Ramström G, Sindet Pedersen S, Hall G, Blombäck M, Ålander U.** Prevention of Postsurgical Bleeding in Oral Surgery Using Tranexamic Acid Without Dose Modification of Oral Anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg*, **1993**; 51: 1211-1216.
- 27- **Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S.** A comparison of outcomes in men 11 years after heart- valve replacement with a mechanical valve or bioprotheses: Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med*, **1993**; 328: 1289- 1296.
- 28- **Grunkemeier GL, Star A, Rahimtoola SH.** Prosthetic heart valve performance: long term follow up. *Curr Probl Cardiol*, **1992**; 17: 329- 406.
- 29- **Cannegieter S, Rosendaal F, Wintzen A, et al.** Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, **1995**; 333:11-17.
- 30- **Penny WJ, Chesebro JH, Heras M, Fuster V.** Antithrombotic Therapy for Patients with Cardiac Disease. *Curr Probl Cardiol*, **1988**; 13: 425-513.
- 31- **Ziffer AM, Scoop JW, Beck J, Berger AR.** Profound Bleeding after Dental extraction during Dicumarol Therapy. *N Eng J Med*, **1957**; 256: 351-3.
- 32- **Devani P, Lavery KM, Howell CJ.** Dental extractions in patients on warfarin: Is alteration of anticoagulant regimen necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg*, **1998**; 36: 107-111.
- 33- **Mattson T, Anneroth G, Kondell PA, Nordenram A.** ACP and Surgicel® in bone hemostasis-a comparative experimental and histologic study. *Swed Dent J*, **1990**; 14: 57-62.
- 34- **Pierce A, Wilson D, Wiebkin O.** Surgicel®: macrophage processing of the fibrous component. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **1987**; 16: 338-345.

- 35- **Finn MD, Schow SR, Schneiderman ED.** Osseous regeneration in the presence of four common hemostatic agents. *J Oral Maxillofac Surg*, **1992**; 50: 608-612.
- 36- **Gage TW, Pickett FA.** *Mosby's Dental Drug Reference*. 1st Ed. Missouri: Mosby- Year Book Inc., **1997**.
- 37- **Halfpenny W., Fraser JS, Adlam DM.** Comparison of 2 Hemostatic Agents for the Prevention of Postextraction Hemorrhage in Patients on Anticoagulants. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2001**; 92: 257-9.
- 38- **Akal ÜK, Pektaş Ö, Cehiz T.** Oral Cerrahi Uygulamalarında Lokal Hemostaz Amacıyla yeni bir Fibrin Yapıştırıcı (Bioglue) Kullanımının Klinik Açıdan Değerlendirilmesi. *Türk Oral Maksillofas. Cer. Derg*, **2002**; 6: 1-2.
- 39- **Valle AD, Sammartino G, Marenzi G, Tia M, Lauro AE, Ferrari F, Muzio LL.** Prevention of Postoperative Bleeding in Anticoagulated Patients Undergoing Oral Surgery: Use of Platelet-Rich Plasma Gel. *J Oral Maxillofac Surg*, **2003**; 61: 1275-1278.
- 40- **Sindet- Pedersen S, Stenbjerg S.** Effect of Antifibrinolytic Treatment with Tranexamic Acid in Hemophiliacs Undergoing Oral Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, **1986**; 44: 703-707.
- 41- **Lippert S, Gutschik E.** Views of cardiac- valve prosthesis patients and their dentists on anticoagulation therapy. *Scand J Dent Res*, **1994**; 102: 168- 171.
- 42- **Avery BS, Ord RA.** The use of butyl cyanoacrylate as a tissue adhesive in maxillofacial and craniofacial surgery. *British J Oral Surg*, **1982**; 20:84.
- 43- **Kamer FM, Joseph JH.** Histoacryl: Its use in aesthetic facial plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **1989**; 115:193.
- 44- **DeBono R.** A simple, inexpensive method for precise application of cyanoacrylate tissue adhesive. *Plast Reconstr Surg*, **1997**; 100: 447.
- 45- **Beirne OR, Koehler JR.** Surgical Management of Patients on Warfarin Sodium. *J Oral Maxillofac Surg*, **1996**; 54: 1115- 1118.
- 46- **Vinckier F, Vermeylen J.** Blood loss following dental extractions in anticoagulated rabbits: Effects of tranexamic acid and socket packing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **2005**; 59: 2- 5.
- 47- **Campbell JH, Alvarado F, Murray RA.** Anticoagulation and Minor Oral Surgery: Should the anticoagulation Regimen Be Altered? *J Oral Maxillofac. Surg*, **2000**; 58; 131-135.
- 48- **Benoit P, Sigaud- Fiks Marianne, Huet P, Fressinaud E, Trossaërt M, Mercier J.** Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2002**; 93: 247- 250.
- 49- **Martinowitz U, Mazar AL, Taicher S, Varon D, Gitel SN, Ramot B, et al.** Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **1990**; 70: 274- 277.
- 50- **Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U.** Dental extraction in patients with bleeding disorders. The use of Fibrin glue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **1993**; 75: 280- 282.
- 51- **Mankad PJ, Codispoti MC.** The role of fibrin sealents in hemostasis. *The American Journal of Surgery*, **2001**; 182:21-28.

- 52- **Webster K, Wilde J.** Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **2000**; 38: 124-126.
- 53- **Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R:** Tranexamic Acid mouthwash Versus Autologous Fibrin Glue in Patients Taking Warfarin Undergoing Dental Extractions: A Randomized Prospective Clinical Study. *J Oral Maxillofac Surg*, **2003**; 61: 1432- 1435.
- 54- **Carter G, Goss A.** Tranexamic acid mouthwash-Aprospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **2003**; 32: 504- 507.
- 55- **Carter G, Goss AN, Lloyd J, Tocchetti R.** Local haemostasis with autologous fibrin glue following surgical enucleation of a large cystic lesion in a therapeutically anticoagulated patient. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **2003**; 41: 275- 276.
- 56- **Yoshimura Y, Oka M, Kishimoto H, Matsuura R, Mishima K.** Hemodynamic changes during dental extraction and post- extraction bleeding in patients with prosthetic heart valves. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **1987**; 16: 425- 431.
- 57- **Jeske AH, Suchko GD.** Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *JADA*, **2003**; 134: 1492- 1497.
- 58- **Colley BJ, Maran A, Nappi JM, Gold MR, et al.** A comparison of bleeding complications associated with warfarin and heparin among patients undergoing device implantation. Abstract. *Heart Rhythm*, **2006**; 3: 11.
- 59- **Dios PD, Feijoo JF.** Tooth removal and oral anticoagulants. Letter to the editor. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathol*, **2001**; 92: 248- 249.
- 60- **Litin SC, Gastineau DA:** Current concepts in anticoagulation therapy. *Maya Clin Proc*, **1995**; 70: 266- 272.
- 61- **Bailey BM, Fordyce AM.** Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy. A controlled clinical trial. *Br Dent J*, **1983**; 155: 308.
- 62- **Scully C, Wolf A.** Oral Surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathol*, **2002**; 94: 57.
- 63- **Wahl MJ.** Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med*, **1998**; 158: 1610.
- 64- **Bandrowsky T, Vorono AA, Borris TJ, Marcantoni HW.** Amoxicillin- related postextraction bleeding in an anticoagulated patient with tranexamic acid rinses. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathol*, **1996**; 82: 610- 612.
- 65- **Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA, et al.** Antithrombotic agents: Implications in dentistry. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2002**; 93: 544- 551.
- 66- **Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S.** Dental Extractions in Patients Maintained on Continued Oral Anticoagulant, Comparison of Local Hemostatic Modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **1999**;88:137-40.
- 67- **Bodner L, Weinstein JM, Baumgarten AK, et al.** Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **1998**; 86: 421- 424.
- 68- **Zumsan SP, Lustig JP, Bin NG.** Cost evaluation of two methods of post tooth extraction hemostasis in patients on anticoagulant therapy. *Community Dent Health*, **1993**; 10: 167- 173.

- 69- **Zanon E, Martinelli F, Bacci C, et al.** Proposal of a standart approach to dental extraction in haemophilia patients. A case control study with good results. *Haemophilia*, **2000**; 6: 533.
- 70- **Elkayam U.** Pregnancy Through a Prosthetic Heart Valve. *J Am Coll Cardiol*, **1999**; 33: 1642-1645.
- 71- **Todd DW.** Evidence to Support an Individualized Approach to Modification of Oral Anticoagulant Therapy for Ambulatory Oral Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, **2005**; 63: 536-539.
- 72- **Venkatasubramanian N, Chua HC.** Subcutaneous low molecular weight heparin in place of heparin infusion during warfarin dose optimisation in cerebral ischaemia. *Clinical Neurology end Neurosurgery*, **1998**; 100: 193- 195.
- 73- **Hirsh J, Levine MN.** Low Molecular Weight Heparin. *Blood*, **1992**; 79: 1- 17.
- 74- **Green D, Hirsh J, Heit J, Prins M, Davidson B, Lensing AWA.** Low Molecular Weight Heparin: A Critical Analysis of Clinical Trials (review). *Pharm Rev*, **1994**; 46: 89- 110.
- 75- **Bloomer CR.** Excessive Hemorrhage After Dental Extractions Using Low-Molecular-Weight Heparin (Lovenox) Anticoagulation Therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, **2004**; 62: 101- 103.
- 76- **Harenberg J, Schwarz F, Dietz R, et al.** Anticoagulation with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Prosthetic Heart Valve Replacement. *ZKardiol*, **1987**; 76: 284.
- 77- **Harenberg J, HUHLE G, Piazo L, et al.** Long- term anticoagulation of outpatients with adverse events to oral anticoagulants using low- molecular- weight heparin. *Semin Thromb Hemost*, **1997**; 23: 167.
- 78- **Beirne OR.** Evidence to Continue Oral Anticoagulant Therapy for Ambulatory Oral Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, **2005**; 63: 540- 545.
- 79- **Douketis JD.** Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: A practical guide for clinicians. *Thromb Res*, **2003**; 108:3.
- 80- **Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL.** American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Cir*, **2003**; 107: 1692- 1711.
- 81- **Kearon C, Hirsh J.** Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med*, **1997**; 336: 1506.
- 82- **Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli GP, Girolami A.** Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis*, **2003**; 14:27.
- 83- **Heuts LM, Mc Lendon, Arvik BM, Cender DE.** LMWH for perioperative anticoagulation in patients on chronic warfarin therapy. *Ann Pharmacother*, **2004**; 38: 1065.
- 84- **Çakır M, Özcan M.** Antikoagulan Tedavi.Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler. *Prospect*, **1998**; 2: 60- 71.
- 85- **Todd DW, Roman A.** Outpatient use of Low-Molecular Weight Heparin in an Anticoagulated Patient Requiring Oral Surgery: Case Report. *J Oral Maxillofac Surg*, **2001**; 59: 1090- 1092.
- 86- **van der Meer F, Rosendall F, Vandenroucke J, et al.** Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*, **1993**; 153:1557.

- 87- **Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S:** Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int. J. Oral Maxillofac Surg*, **2001**; 30: 518-521.
- 88- **Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW.** Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **2002**; 40: 248- 252.
- 89- **Wahl MJ.** Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc*, **2000**; 131: 77- 81.
- 90- **Benoliel R.** Dental treatment for the patient on anticoagulant therapy prothrombin time-what difference does it make? *OralSurg Oral Med Oral Pathol*, **1986**; 62: 149- 151.

EK-1

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ,DİŞ,ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ ÇALIŞMA FORMU

HASTANIN

ADI:.....

YAŞI VE CİNSİYETİ:.....

KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞI:.....

İLAÇ ALERJİSİ: (YOK)

(VAR):.....

ÖNCEDEN GEÇİRMİŞ OLDUĞU OPERASYON:.....

ÖNCEDEN GEÇİRMİŞ OLDUĞU DİŞ ÇEKİMİ/TARİHİ:.....

KULLANDIĞI İLAÇ VE DOZU:.....

KAÇ YILDIR İLAÇ KULLANDIĞI:.....

ANTİKOAGÜLAN İLAÇ VE DOZ DEĞİŞİKLİĞİ:.....

YATIŞI YAPILAN KLİNİK:.....

İŞLEM VE KARAKTERİ:.....

İŞLEM TARİHİ:.....

EN YAKIN TARİHLİ INR DEĞERİ:.....

KURU TAMPON AĞIRLIĞI:.....

KANLI TAMPON AĞIRLIĞI:.....

SURGİCEL:....()..... 3.0 İPEK SÜTÜR:().....

UYGULANAN PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK/ŞEKİL VE DOZAJ:.....

İŞLEMİ GERÇEKLEŞTİREN HEKİM:.....

İŞLEM SONRASI KANAMA KONTROLÜ MÜDAHELESİ:.....

EK-2

EK-3

Ç.Ü. DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ A.D.

**WARFARİN ve HEPARİN KULLANIMININ DİŞ ÇEKİMİNE BAĞLI OLUŞAN KANAMA
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KLİNİK ve LABORATUVAR DEĞERLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI
ÇALIŞMASI
BİLGİ ve İZİN FORMU**

Kalp rahatsızlığınız nedeniyle sürekli olarak pıhtılaşma önleyici tedavi görmemiz gerekmektedir. Bu tedaviyi alıyor olmaktan dolayı çeşitli nedenlere bağlı kanamalarınızın uzaması söz konusudur. Öte yandan ağız sağlığıyla ilgili sorununuzun -ki bu sorunun kalp rahatsızlığınızı arttırıcı etkileri olabilir- tedavisi için cerrahi operasyon gerekmektedir.

Doç. Dr Emin Esen ve Dt Ebru Deniz Karslı tarafından yürütülen çalışmamız çerçevesinde pıhtılaşma önleyici tedavi gören ve ağız içi operasyon geçirmesi gereken kişiler için, kullandıkları ilacı sürdürme ya da onun yerine iki farklı ilaç kullanma seçeneklerinden hangisinin daha avantajlı olduğu araştırılmaktadır. Her üç seçeneğin de etkili ve güvenilir olduğu bilinmektedir.

Araştırmaya gerek katılmanız gerek katılmamanız halinde aynı tıbbi ve cerrahi uygulamalar yapılacak, ancak katılmayı kabul etmişseniz tıbbi kayıtlarınız bilimsel amaçla da değerlendirilecektir. Katılmanız halinde ek bir bedel ödemeniz de, size bir ödeme yapılması da söz konusu değildir. Çalışma sonuçları bilimsel amaçla değerlendirilecek, kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır. Katılmamanız ya da katıldıktan sonra çekilmeniz durumunda tedavinizde ve izlenmenizde bir aksama olmayacaktır. Ek bilgi talebiniz varsa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırma grubuna alınmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki bölüme adınızı soyadınızı yazıp imzanızı atın. İlginize teşekkür ederiz.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

ADI-SOYADI

İMZA

TARİH

ÖZGEÇMİŞ

22.01.1971' de Ağrı Eleşkirt' te doğdu. İlköğrenimini 1981' de Gaziantep Akyol İlkokulu' nda, ortaöğrenimini 1988' de Gaziantep Anadolu Lisesi' nde tamamladı. 1997' de İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi' nden mezun oldu. Mezuniyetinden sonra Gaziantep Sosyal Sigortalar Kurumu Diş Dispanseri ve özel bir klinikte gönüllü çalıştıktan sonra, 1999 Eylül'de Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü' nde Ağız Diş Çene Hastalıkları Cerrahisi Doktora Programına başladı. Haziran 2000' de Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi kadrosuna atandı.

Diş Hekimliği Fakültesi' nde görevli olduğu dönemde akademik ve klinik çalışmalarını yürüttü.