

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ANTİTROMBOTİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ
KULLANAN HASTALARIN KONSÜLTASYON
SONUÇLARININ ORAL CERRAHİ ÖNCESİ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. NAZLI YETİK

ZONGULDAK

2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ANTİTROMBOTİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ
KULLANAN HASTALARIN KONSÜLTASYON
SONUÇLARININ ORAL CERRAHİ ÖNCESİ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. NAZLI YETİK

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ UĞUR GÜLŞEN
ZONGULDAK

2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yardımlarını, bilgi ve birikimlerini esirgemeyen tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Dr. Öğr. Üyesi Uğur Gülşen'e, uzmanlık eğitimim boyunca eğitime katkılarından ve yardımlarından dolayı değerli hocalarımız Dr. Öğr. Üyesi Elif Aslı Gülşen'e ,Doç.Dr Mustafa Cenk Durmuşlar'a , Değerli katkılarından ve dostluklarından ötürü sevgili kıdemlilerim Uzm. Dt. Serhat Güvenç 'e Uzm. Dt. Şant Altunkara, Uzm. Dt. Hüseyin Gülcan'a, Uzm. Dt. Barış Demirtaş'a ve Uzm. Dt Atakan Karaman, Uzm. Dt. Osman Cihan, Uzm. Dt. Osman Göktürk' e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Arş Gör. Serdar Acar, Arş. Gör. Nurgül Tuyu, Arş. Gör. Furkan Çam, Arş. Gör. Berk Satır, Arş. Gör. Arif Şamil Tuğ, Arş. Gör. Elif Çetin ve Arş. Gör. Muhammed Abdullah Demiralp'e Bölümümüzde beraber çalıştığımız hemşire ve personelimize Uzm. Hem. Nigar AK TÜRKİŞ'e, Atalay ALPER'e ve Ebru SOYTÜRK'e,

Ve son olarak her daim yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Nazlı YETİK, Antitrombotik Ve Antikoagülan İlaç Kullanan Hastaların Konsültasyon Sonuçlarının Oral Cerrahi Öncesi Değerlendirilmesi,Zonguldak Bülent Ecevit Ünivertesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Ve Çene Cerrahisi, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2023

Çalışmamızın amacı çeşitli sebeplerle antikoagülan ve antitrombotik ilaç kullanan hastalar için oral cerrahi işlem öncesi yazılan konsültasyonlarla ilişkili verileri sunmak ve bu bireylerin oral cerrahi işlem sırasındaki risk durumlarını incelemektir. Konsültasyona gönderilen hastaların, yaş ve cinsiyet dağılımları, hastalara tıp hekimince önerilen medikal düzenleme protokolleri oransal olarak incelenmiştir. Bu çalışma; Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalına 15/01/2022 - 15/06/2022 tarihleri arasında oral cerrahi tedavi için başvuran kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle antitrombotik veya antikoagülan tedavi altında olan 300 hastanın, tedavi öncesinde birimde görev yapan hekimler tarafından yazılıp kardiyoloji tarafından cevaplanan konsültasyon formlarının prospektif olarak incelenmesiyle yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstündeki hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların yaşları 23 ile 85 yıl arasında değişmekte olup ortalama 62.05 ± 10.62 yıldır. Hastaların %39'u (n=117) kadın, %61'i (n=183) erkektir. Hastaların %17.3'ü (n=52) antikoagülan, %46.7'si (n=140) antitrombotik, %12.3'ü (n=37) yeni nesil antikoagülan, %23.7'si (n=71) ise kombine tedavi almaktadır. Hastaların %18.7'sinde (n=56) rejim değişikliği gerçekleştirilirken, %54'ünün (n=162) rejimine ara verilmiş, %27.3'ünün (n=82) ise rejimine devam edilmiştir. En sık kullanılan ilaçlar ASA ve Klopidoğrel'dir. En sık ara verilen ilaçlar %38.3 (n=62) ile ASA ve %37 (n=60) ile Klopidoğrel'dir.

Konsülte edilen hastaların %57,7' si(183 hasta) yüksek risk grubundadır ve bu hastaların konsülte edilmesi cerrahi açıdan doğru bir karardır. Yüksek risk grubunun yaş cinsiyet ve kullanılan ilaçla ilişkisi vardır bu hastaların tespit edilmesi önemlidir.

Yeni nesil antikoagölan veya tek başına ASA ya da Klopidoğrel kullanan hastaların kanama riski düşüktür ve işlem öncesi rejime ara verilmesine gerek yoktur.

Antitrombotik ve antikoagölan kullanan hastalarda oral cerrahi tedavi öncesi kullanılan ilaçlar açısından düzenleme ya da değeriendirme yapılması bilimsel kanıtlardan yola çıkılarak oluşturulan kılavuzla olmaktadır. Olası kanama komplikasyon risklerinin azaltılması ve tedavilerin standartlaştırılması için otoritelerce hazırlanan kılavuzların takip edilmeleri son derece önemlidir. Bu bağlamda hekimler güncelleştirmeleri takip etmelidirler.

Anahtar kelimeler: Antitrombotik-antikoagölan ilaçlar, oral cerrahi, konsültasyon

ABSTRACT

Nazlı YETİK, Evaluation of Consultation Results of Patients Using Antithrombotic And Anticoagulant Drugs Before Oral Surgery, Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Dentistry, Oral And Maxillofacial Surgery, Postgraduate Specialty Thesis, Zonguldak, 2023

The aim of our study is to present the data regarding the consultations written before oral surgery of patients using anticoagulant and antithrombotic drugs for various reasons and to examine the risk status of these individuals during oral surgery. The age and gender distribution of the patients sent for consultation and the medical arrangement protocols recommended by the medical doctor to the patients were examined in proportion. This work; The physicians working in the unit before the treatment of 300 patients who applied to Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery Department for oral surgical treatment between 15/01/2022 and 15/06/2022, were under antithrombotic or anticoagulant treatment due to cardiovascular diseases. The study was conducted by prospectively examining the consultation forms written by and answered by the cardiology. Patients over the age of 18 were included in the study.

The ages of the patients ranged from 23 to 85 years, with a mean of 62.05 ± 10.62 years. 39% (n=117) of the patients were female and 61% (n=183) were male. 17.3% (n=52) of the patients received anticoagulant, 46.7% (n=140) antithrombotic, 12.3% (n=37) new generation anticoagulant, and 23.7% (n=71) combined treatment. While the regimen was changed in 18.7% (n=56) of the patients, the regimen was interrupted in 54% (n=162) and continued in 27.3% (n=82). The most commonly used drugs are ASA and Clopidogrel. The most frequently interrupted drugs were ASA with 38.3% (n=62) and Clopidogrel with 37% (n=60).

57.7% of the consulted patients (183 patients) are in the high-risk group and it is a correct surgical decision to consult these patients. The high-risk group has a relationship with age, gender and the drug used, and it is important to identify these

patients. Patients using new generation anticoagulants or ASA or Clopidogrel alone have a low risk of bleeding and do not need to interrupt the pre-procedural regimen.

In patients using antithrombotic and anticoagulant drugs, the regulation or evaluation of drugs used before oral surgery is done with a guideline created based on scientific evidence, and it is thought-provoking that these guides are constantly updated and although they are easy to access, there are still non-standard applications. It is extremely important to follow the guidelines prepared by the authorities in order to reduce the risks of possible bleeding complications and to standardize the treatments. In this context, physicians should follow the updates.

Key words: Antithrombotic-anticoagulant drugs, oral surgery, consultation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Oral Cerrahi İşlem Öncesi Hastanın Değerlendirilmesi.....	3
2.1.1. Tıbbi Anamnez	3
2.1.2. Konsültasyon	3
2.1.3. İdeal Konsültasyon Formu	4
2.2. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	5
2.2.1. Arteriyel Hipertansiyon	5
2.2.2. Akut Miyokard Enfarktüsü.....	6
2.2.3. Aritmiler	7
2.2.4. Kalp Kapağı Hastalıkları	8
2.3. Koagülasyon Mekanizması	9
2.3.1. Ekstresek Yolak.....	11
2.3.2. İntrensek Yolak	12
2.3.3. Üçüncül(Tersiye) Yolak.....	13
2.4. Koagülasyon Fonksiyon Testleri.....	13
2.5. Antikoagülan İlaçlar.....	14
2.5.1. Standart Heparinler ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler	14
2.5.2. Direkt Trombin İnhibitörleri (DTI)	16
2.5.3. Oral Antikoagülanlar	16
2.6. Antitrombotikler(Antiplaletler).....	18
2.6.1. Trombosit Agregasyon İnhibitörleri.....	18
2.6.2. Trombolitik ilaçlar.....	22
2.7. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar	23
2.7.1. Oral Direkt Trombin(Faktör II a) İnhibitörleri.....	23
2.7.2. Oral Faktör Xa İnhibitörleri.....	24
2.8. Hemostatik Ajanlar	25

2.8.1.	Sistemik Hemostatik Ajanlar.....	25
2.8.2.	Lokal Hemostatik Ajanlar.....	26
3.	MATERYAL METOD	28
3.1.	İncelenen Veriler.....	28
4.	BULGULAR.....	29
5.	TARTIŞMA	38
6.	SONUÇ	44
7.	KAYNAKÇA.....	46
8.	EKLER.....	54
9.	ÖZGEÇMİŞ	64



SİMGELER VE KISALTMALAR

OAK: Oral Antikogölan

OAT: Oral Antitrombotik

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

YNOAK: Yeni Nesil Oral Antikoagölan

ASA: Asetil Salsilik Asit-Aspirin

DTI: Direkt Trombin İnhibitörü

CABG: Coroner Angiography and bypass grafting-koroner anjiyografi bypass ve greftleme

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KAG: Koroner Anjiyografi

AT: Atriyal Fibrilasyon

VTE: Venöz Tromboemboli

DVT: Derin Ven Trombozu

PE: Pulmoner Emboli

MI: Miyokard İnfarktüsü

AVR: Atrial Valv Replasmanı

MVR: Mitral Valv Replasmanı

PCI: Perkütan Koroner Girişim

PAH: Periferik Arter Hastalığı

SVO: Serebrovasküler Olay

PTCA: Perkutanöz Transluminal Koroner Yaklaşım

AA: Aort Anevrizması

PAF: Proksimal Atriyal Fibrilasyon

LVT: Sol Ventriküler Trombüs

ATE: Arteriyel Tromboembolizm

MY: Mitral Yetmezlik

EKG: Elektro Kardiyogram

İE: İnfektif Endokardit

KKH: Kalp Kapağı Hastalıkları

NVAF: Nan-valvüler Atriyal Fibrilasyon

AKD: Ankaferd Kanama Durdurucu

VKA: Vitamin K Antagonisti

PT: Protrombin Zamanı

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

TZ: Trombin Zamanı

INR: International Normalized Ratio-Uluslararası Normalize Değer,



ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

Şekil-Tablo	Sayfa no:
Şekil 1: Pıhtılaşma mekanizması	Sayfa 10
Tablo 1: Pıhtılaşma faktörleri ve işlevleri	Sayfa 11
Tablo 2: Antitrombotiklerin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri	Sayfa 19
Tablo 3: Kanama durdurucu sistemik ajanlar	Sayfa 24
Tablo 4: Demografik veriler, konsültasyon istenilen bireylerin antitrombotik-antikoagülan kullanım endikasyonları, INR ortalamaları ve kardiyak risk derecesine göre hasta yüzdeleri	Sayfa 28
Tablo 5: Kullanılan ilaç gruplarının yüzdesi	Sayfa 30
Tablo 6: Kullanılan ilaçlar ve oral cerrahi işlem öncesi rejim durumları	Sayfa 30
Tablo 7: Kardiyak risk derecelerine göre kullanılan ilaç türleri ve yapılan rejim değişiklikleri	Sayfa 32
Tablo 8: Kardiyak risk derecelerine göre YNOAK ajanların kullanım yüzdesi	Sayfa 34
Tablo 9: Kardiyak risk derecesine göre OAT kullanım yüzdesi	Sayfa 34
Tablo 10: INR değerlerine göre rejim değişikliği durumu	Sayfa 35

1. GİRİŞ

Antikoagölan ve antiplatelet ilaçlar, arteriyal ve venöz trombozun önlenmesi ve yönetiminde potansiyel tedaviler olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve geliştirilmiştir (1). Oral cerrahi işlem sırasında antikoagölan kullanan ve ilaç düzenlemesi gereken hastalarla sık sık karşılaşılabilir (2). Antikoagölan ve antitrombotik ilaç kullanan hastaların kullanım endikasyonları arasında atriyal fibrilasyon (AF), iskemik kalp hastalıkları, derin ven trombozu(DVT), pulmoner embolizm (PE), serebrovasküler olaylar(SVO) gibi kardiyak ve vasküler hastalıklar bulunmaktadır. Bu ilaçları kullanan hastalarda oral cerrahi işlem sırasında ve postoperatif şiddetli kanama riski görülebilmektedir (3). Geleneksel yöntem, işlem öncesinde antikoagölan tedavinin kesilmesidir ancak bu durum tromboembolizm riskinde artışa neden olur (3).

Antikoagölan kullanan hastalarda kanama süresinin uzaması her zaman anlamlı sayılmaz çünkü oral cerrahi sonrası kanama genellikle lokal hemostatik ajanlarla kontrol altına alınabilir (1). Lockhart ve arkadaşları dört kritere uyması halinde postoperatif kanamanın önemli olarak kabul edildiğini öne sürdüler; kanamanın 12 saatten fazladan devam ettiği durumlar, hastanın acile başvurması gerektiği durumlar, oral yumuşak dokuda büyük hematoma ve ekimoz tablosu, kan transfüzyonunu gerektiren durumlar (4). Son zamanlarda yapılan bir anket, 2400' den fazla cerrahi prosedür uygulanan sürekli antikoagölan tedavi alan 950' den fazla hastanın (antikoagölasyon seviyeleri şu anda önerilen terapötik seviyelerin çok üstünde olanlar dahil) olduğunu göstermiştir. Bunlardan 12'sinde (1.3%) kanama kontrolü için lokal tedbirlerin gerekli olduğu görülmüştür (3).

Oral cerrahi işlemler öncesinde kanama riskinin belirlenmesi için ayrıntılı anamnez şarttır. Hastanın medikal geçmişi, kullandığı ilaçlar belirlenmeli ve risk oluşturacağı düşünüleceği vakit ilgili hekime konsülte edilmelidir (5). Oral cerrahi işlemler öncesinde alınan tedbirlerle işlem sırasında ve sonrasında komplikasyon riski en aza indirgenmelidir. Hastaların mevcut tıbbi durumunun ve kullanılan ilaçların hemostaz mekanizmasına etkileri nedeniyle tedavi değiştirilebilir ya da ertelenebilir (6, 7). Böyle durumlarda işlemlerin güvenli yapılabilmesi amacıyla dış hekimliği ve tıp disiplinleri arasındaki iletişim tedavinin seyri oldukça önemlidir. Bu sebeple

yazılan konsültasyon formlarının içeriği tedavinin başarısını direkt olarak etkilemektedir. İdeal bir konsültasyon formu yapılacak işlemlerin açıklanması ve riskleri belirtme açısından yeterli bilgileri içermeli ve aynı zamanda net olmalıdır (8).

Çalışmamızın amacı çeşitli sebeplerle antikoagülan ve antitrombotik ilaç kullanan hastalar için oral cerrahi işlem öncesi yazılan konsültasyonlarla ilişkili verileri sunmak ve bu bireylerin oral cerrahi işlem sırasındaki risk durumlarını incelemektir. Konsültasyona gönderilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları, hastalara kardiyolog tarafından önerilen ilaç düzenleme protokollerinin literatürle uyumluluğu incelenmiştir. Tıp hekimince sunulan antikoagülan-antitrombotik ilaç düzenlemesi ile ilişkili öneriler tartışılmış, güncel kılavuzlarla uyumları araştırılmıştır. Bu çalışma ile kanama riski taşıyan antikoagülan ve antitrombotik kullanan hastalara ait konsültasyon formları farklı yönlerden ele alınarak, oral cerrahi işlemler öncesindeki risk analizlerinin daha net biçimde yapılabilmesi ve bu ilaçlarla ilgili ağız, diş ve çene cerrahisi açısından alınacak önlemler konusunda farkındalığın artırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Cerrahi İşlem Öncesi Hastanın Değerlendirilmesi

2.1.1. Tıbbi Anamnez

Anamnez ve klinik muayene, hekimlerin kendilerine başvuran hastaların sağlık sorunlarını ortaya çıkarmada büyük önem taşır. Alınan bilgilerin doğru değerlendirilmesi, spesifik bir tanı ve tedavi için gereklidir. Alınan anamnez sözlü, yazılı olarak analog veya dijital olarak yapılabilir. Muayene ve alınan anamnezin dökümana çevrilmesi, hatalardan kaçınmak için her hasta için ayrı ayrı yapılmalıdır (9).

Tıbbi anamnez, hastanın mevcut ve geçmiş sağlık durumu, aldığı medikal tedavi, mevcut alerjik durumları hakkında hekimi bilgilendiren hasta öyküsüdür. Çene cerrahi anamnez esnasında hastadan edineceği bilgilerle, hastanın şikayetlerini ve mevcut durumunu ilişkilendirebilecek birikime sahip olmalı aynı zamanda hangi sorunlarla karşılaşabileceğini bilip buna hazırlıklı olmalıdır. Oral cerrahi gereksinim sebebiyle başvuran her hastadan detaylı bir tıbbi anamnez alınmalı, alınan bilgiler doğrultusunda tedavi protokolü hastaya uygun olarak düzenlenmelidir (9).

2.1.2. Konsültasyon

Çeşitli vakalarda hekimin tek başına çözmekte zorlandığı durumlarda aynı ya da farklı branştan bir hekimden teknik ve bilimsel danışmanlık almasına konsültasyon denir. Konsültasyon hasta ile hekimlerin arasındaki profesyonel bir iletişim ve yazılırken belirli kurallara dikkat edilmesi gerekir aksi halde yanlış anlaşılmalara meydana gelebilir. Hasta bu durumdan zarar görebilir (10).

Konsültasyon talebinde bulunma sebepleri arasında:

1) Hastanın işlem öncesi tıbbi açıdan tedaviye uygunluğunun değerlendirilmesi gerekiyorsa,

2) Hastaya ait laboratuvar testleri veya kan tetkikleri gibi bilgilerin gerektiği durumlar mevcut ise,

3) Hastanın cerrahi işlem öncesinde medikal tedavisinde değişiklik gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesi isteniyorsa,

4) Hastanın verdiği anamnezdeki yetersizlik ve belirsizlik sebebiyle hekim güvenilir bir anamnez alamıyorsa,

5) Hekimin muayene sırasında gördüğü bir oral bölge lezyonu veya belirtiyi hastanın sistemik durumuyla alakalı durumları düşündürüyorsa (11).

Hastanın planlanan oral-dental cerrahi girişimi tolere edemeyeceği ya da komplikasyon riskinin olduğu bir hastalığı bulunduğu düşünüldüğünde sistemik hastalığı ile ilgilenen hekime sevk edilmesi şarttır. Kardiyovasküler hastalıklar da diğer bir çok sistemik hastalık gibi oral cerrahi girişim öncesi medikal konsültasyon gerektirmektedir (12, 13).

Bazı hekimler, konsültasyona cevap yazarken eski protokollere uyup geçerliliğini yitirmiş öneriler sunmaktadır. Bu durum konsültasyon isteyen hekimi çelişkili bir duruma düşürmektedir. Şöyle ki; cerrah güncel olmayan öneriyi takip edip operasyonu gerçekleştirdiğinde, kontrol edilmeyen komplikasyonlar yaşanırsa, konsültasyon isteyen hekim güncel protokolü ihlal etmiş olacaktır. Bununla birlikte hekim oral cerrahi operasyon öncesi güncel olmayan öneriyi uygulamadığında ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan yine kendisi sorumlu olacaktır (12).

2.1.3. İdeal Konsültasyon Formu

Hasta konsültasyonu sırasında konsültasyon talebinde bulunan hekim ile danışılan hekimin bazı kurallara uyması gerekmektedir. Danışılan hekim, hastanın oral cerrahi operasyon öncesi durumunu ifade eden bir metin yazmalıdır. Özetle; hastanın tıbbi öyküsü, alerjik durumları, kullandığı ilaçlar ve konsültasyon gönderilen hekimden neler istendiği, yetersiz anamnez sebebiyle şüphede kalınan durumlar açıkça

belirtilmelidir. Konsültasyona gönderilme nedeni net olarak belirtilmelidir. Konsültasyona cevap veren hekimin de anlaşılabilir, hekimi doğru yönlendiren karmaşık ve uzun olmayan net bir cevap yazması gerekmektedir. Olası komplikasyonları önlemek için işlem öncesi yapılması gerekenleri bildirmelidir. Böylelikle konsülte eden hekim tedavi planını doğru bir şekilde anlayabilir (14). Acil durumlar hariç, konsültasyon işlemi telefonla gerçekleştirilmemelidir. Bu acil durumlar epikriz yazmak için zamanın olmadığı durumlardır (10).

2.2. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

Dünya genelinde en sık görülen mortalite nedenlerinden biri kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVH)'dır (15). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2012 yılındaki verilerine göre ortalama 17,5 milyon insan KVH'ler nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Bu sayı tüm ölümlerin %31'ine denk gelmektedir. Bu ölümlerin de %80'i miyokard enfarktüsü (MI) ve inme (stroke) bağlı olarak gelişmiştir (16). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) istatistiklerine göre ülkemizde 2019 yılında KVH sebebiyle hayatını kaybedenlerin oranı %41,5 idi (17). Kardiyovasküler sistem hastalıklarına sahip hastaların mevcut medikal durumu oral cerrahi işlemler sırasında risk oluşturabilmektedir. Bu nedenle, tedaviyi yapacak hekim her hastanın tıbbi anamnezini iyi almalı, aldığı tedavileri ve planlanan tedavilere olası etkilerini bilmelidir (18).

2.2.1. Arteriyel Hipertansiyon

Arteriyel hipertansiyon (HT), toplumda en yüksek insidans ve prevalansa sahip sağlık sorunudur. Anjina, miyokard enfarktüsü (MI) gibi diğer kardiyovasküler sistem ve inme gibi serebrovasküler sistem hastalıklarının formalarını da artırır (19). Eski kılavuzlara göre diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında ve sistolik basıncın 140 mmHg'nin altında olduğu değerler normal sayılırdı (20). Ancak Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerika Kalp Birliği (ACC/AHA)'nin 2017'de yayınladığı yeni kılavuzda hipertansiyon eşik değerleri daha aşağı çekilmiştir. Daha önce 140/90mmHg arteriyel kan basıncı hipertansiyon olarak tanımlanırken;

yayımlanan yeni kılavuzda sistolik kan basıncının 130- 139 mmHg olduğu veya diastolik kan basıncının 80-89 mmHg olduğu değerler Evre 1 HT olarak sınıflandırılmıştır. Daha önceki kılavuzlarda prehipertansiyon olarak bilinen kan basıncı (KB) değerlerinin, Evre 1 olarak sınıflandırılması kardiyovasküler olay riskini azaltmak amacıyla yapılmıştır (21).

Güncel kılavuza göre kan basıncı sınıflaması şu şekildedir:

- Normal kan basıncı: <120/80 mmHg
- Yüksek kan basıncı: sistolik kan basıncı(SKB) 120-129 ve diastolik kan basıncı(DKB)<80 mmHg
- Evre 1 Hipertansiyon(HT): SKB 130-139 ve DKB 80-89 mmHg
- Evre 2 HT: SKB $\geq$ 140 veya DKB $\geq$ 90 mmHg
- Hipertansif kriz: SKB>180 veya DKB> 120 mmHg (21).

2.2.2. Akut Miyokard Enfarktüsü

Akut miyokard enfarktüsü, stabil olmayan iskemik sendromun neden olduğu miyokard nekrozu olarak tanımlanır (22). Klinik değerlendirme, elektrokardiyogram (EKG), biyokimyasal test, invaziv ve non-invaziv görüntüleme ve patolojik değerlendirme sonucunda teşhis edilir (23). Retrosternal veya prekordiyal bölgede, aniden meydana gelen, şiddetli ve baskılayıcı bir ağrıya kendini gösterir ve bu ağrı özellikle sol kol, boyun, sırt, çene, damak veya dile yansiyabilir. Hiperhidrozi(aşırı terleme), nefes darlığı, ölüm hissi, şuur bulanıklığı ya da bilinç kaybı görülebilir. Ağrı saatlerce hatta günlerce sürebilir ve dinlenmeyle birlikte hafifleme görülmez. Stres ve yoğun egzersiz miyokard enfarktüsü riskini arttırabilir. Miyokard enfarktüsü geçirme riski sabah saatlerinde daha fazladır (24, 25).

Hastalığın doğal seyri 6 haftadan fazla sürer. Bu, enfarktüs sonrası bir skarın oluşması, kollateral dolaşım yaratması ve miyokardın hasarlı (ancak nekrotik olmayan) bölgelerinin kontraktilesini geri kazanması için gereken süredir. Geç enfarktüs komplikasyonlarından kaçınmak için, bu dönemde acil tedavi hariç tüm prosedürlerden kaçınılmalıdır. Bu aynı zamanda dental cerrahi işlemler için de

geçerlidir. Eski AHA kılavuzları bu süreyi 6 aya kadar uzattı ve bu süre zarfında komplikasyon riski bu dönemde en yüksek olarak kabul edildiğinden dental cerrahi işlemlerden kaçınılması önerildi (26). Son 2 yılda kardiyak tedavi yönetimlerindeki gelişmeler nedeniyle, bu sınırlamalar artık önerilmemektedir. İlk olarak, enfarktüslerde invaziv tedavi yöntemlerini yaygın olarak yapılır, bu da dokuların derhal reperfüzyonuna izin verir, böylece erken ve geç komplikasyonlardan kaçınılmış olur. Ek olarak, miyokard enfarktüsünden sonraki 2. günde hastalar erken kardiyak rehabilitasyona tabi tutulur; Bu, hastaların iyileşmenin 1. ayında fitness testlerine tabi tutulduğu rehabilitasyon merkezlerinde taburcu olduktan sonra devam eder. Hastanın test toleransının iyi olduğu tespit edildiğinde, nüks riski düşük kabul edilir ve eğer doktor aksini düşünmezse, dental işlemlerde kontrendikasyon yoktur (20).

Hastanın durumunu izlemek ve hasta huzursuz olduğunda veya kardiyak problemler ortaya çıktığında prosedürlere ara vermek gereklidir. Dental ünitteki stres, işlem sırasında duyulabilecek ağrı nedeniyle anjina atağı gerçekleşebilir (27). Ağrı çenede, boyuna ve boğaza yayılabildiği yerden hissedilebilir, bu nedenle bazı durumlarda hasta ve diş hekimi bunu diş ağrısı olarak yorumlayabilir. Hasta retrosternal ağrı yaşarsa, prosedür kesilmeli ve dil altı nitrogliserin (0.4–0.8 mg) ve oksijen (3L / dak) uygulanmalıdır (26). Ağrı 5 dakika içinde azalırsa, randevu devam ettirilebilir veya ertesi güne ertelenebilir. Ağrı 5 dakika sonra devam ederse, nitratlar tekrar verilmelidir. İlk semptomların ortaya çıkmasından bu yana 15 dakika sonra iyileşme olmazsa, yeniden enfarktüs şüphesi olmalı ve bu durumda hasta mümkün olan en kısa sürede acil servise nakledilmelidir (27).

2.2.3. Aritmiler

Aritmiler, kalp ritmindeki sıklık veya kasılma bozukluklarına bağlı olarak meydana gelen kalp atış hızındaki değişikliklerdir (18). Kardiyak aritmiler bazen aralıklı çarpıntı, nedeni bilinmeyen senkop benzeri belirtiler ve geçici iskemik ataklarla ortaya çıkabilir. Hasta böyle bir şikayetle gelirse, şüpheli durumu dışlamak için hastanın EKG çekilmesi önerilir (28). Aritmi hastalarında stres aritmiyi tetikleyeceğinden bu konuda özen gösterilmeli, seans süreleri kısa tutulmalıdır (29).

Atriyal fibrilasyon(AF), klinik tıpta bulunan en yaygın aritmidir. İnsidansı yaşla ve kalpteki yapısal hasarla artar. AF, ventriküler taşiaritmi, inme ve ani ölümün indüksiyonunu kolaylaştırabilir (30). AF, atriyal depolarizasyonun tamamen düzensizliği ile karakterize, etkisiz atriyal kasılma ile sonuçlanan bir kalp rahatsızlığıdır. Bu, atriyal sistolün azalmasına veya yokluğuna neden olur ve bu da atriyal kanın zayıf taşınmasına neden olur. Ventrikülde düzensiz ve hızlı impuls üretimi de meydana gelir ve diastol sırasında ventrikülden atriyuma kan akışını önemli ölçüde azaltabilir depolarizasyon ve mekanik kardiyak aktivitenin bu düzensizliği inme hacminin ve kalp debisinin azalmasına neden olur (30).

Nonvalvüler atriyal fibrilasyon (NVAF) hastalarında tromboembolik olayların önlenmesi için oral antikoagülan (OAK) tedavisi önerilmektedir (31). Kardiyembolik AF ile ilişkili inmeler genellikle diğer etiyolojilerin inmelerinden daha şiddetli, ölümcül veya daha fazla kalıcı sakatlık ve daha yüksek nüks oranları ile ilişkilidir. Bu inmeler, direkt trombin inhibitörü dabigatran, direkt faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban ve K vitamini antagonistleri (VKA'LAR) veya K vitamini antagonisti olmayan OAK'LER (NOAK'ler) kullanılarak oral antikoagülan (OAK) tedavisi ile etkili bir şekilde önlenebilir (32).

2.2.4. Kalp Kapağı Hastalıkları

Kalp kapağı hastalıkları(KKH) kalp kapağı dokusundaki herhangi bir defekti içerir. En büyük sebebi dejeneratif değişikliklerdir (33). Kalp kapağı hastalıklarının diğer formları konjenital patolojiler ve romatizmal kalp hastalıklarıdır (34). Kapak disfonksiyonu stenoz (kapak deliğinin daralması) veya regürjitasyon (kapakçığın düzgün kapanamaması kanın kalbe geri akmasına izin vermemesi) ile sonuçlanabilir (33, 34). Kalp kapağı hastalıklarının varlığı inme ve infektif endokardit (İE) riskini artırabilir (35). Kalp kapağı hastalıklarında antikoagülan ilaçlar kullanılabilir (35). Bu yüzden antikoagülan endikasyonu bilinmelidir, çünkü birçok endikasyon trombotik olay riskinde önemli bir artış olmadan antikoagülan tedavinin kısa süreli kesilmesine izin verir. Öte yandan kalp kapakçık protezi olan hastalarda genel olarak antikoagülan tedavi kesilmemelidir (27).

2.3. Koagülasyon Mekanizması

Hemostaz, kanı hasarlı damar duvarlarında tutarak kanamayı engelleme işlemidir. Hemostaz, trombositlerin, plazma pıhtılaşma kaskadlarının, fibrinolitik proteinlerin, kan damarlarının ve sitokin mediatörlerinin etkileşimine bağlı olan karmaşık bir süreçtir. Doku yaralanması üzerine, hemostatik mekanizma, vasküleritedeki bozuklukları çevre dokulardan korumak için kan bileşenlerine uygun olarak çok sayıda vasküler ve ekstravasküler reseptör kullanır. Normal hemostatik yanıtlar, üç ana hemostaz kategorisine giren altı farklı önemli aşamaya ayrılabilir (36, 37).

Vasküler spazm, kan damarlarında bir yaralanma veya hasar olduğunda ortaya çıkar. Bu, sonunda kan akışını durdurabilecek bir vazokonstriksiyonu tetikleyecektir. Bu reaksiyon 30 dakika içinde gerçekleşebilir ve yaralı bölgeye lokalize olur. Bu aşamada, maruz kalan kollajen lifleri, makrofajları aktive etmek için ATP ve diğer enflamatuar mediatörleri serbest bırakacaktır. Ek olarak, ECM(ekstra selüler matriks) trombosit yapışmasını ve agregasyonunu teşvik ederek yüksek oranda trombojenite kazanır. Vazokonstriksiyondan sonra, hasarlı yüzeye maruz kalan kollajen, trombositlerin yapışmasını, aktive olmasını ve toplanmasını teşvik ederek, yaralı bölgeyi kapatarak bir trombosit tıkaçı oluşturacaktır (38, 39).

Yeni kan pıhtılaşma kaskadı modeli Jerry B. Lefkowitz tarafından farklı bir şekilde geliştirildi. Buna göre trombin, pıhtılaşma olayının merkezi olarak tasvir edildi. Hemostaz sürecinde yer alan tüm pıhtılaşma faktörleri, trombin oluşumunun düzenlenmesine ve kontrolüne girer ve daha sonra vasküler yaralanma bölgelerinde pıhtı oluşturur. Trombin, fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalize ederek kan pıhtısı oluşturma sürecine yardımcı olan protombinden türetilen proteolitik bir enzimdir. Şekil 1’de gösterilen değiştirilmiş intrinsek pıhtılaşma kaskadı, eskisinden farklıdır ve faktör XII ve prekallikren’in öneminden yoksundur. Görünüşe göre, bu proteinlerin in vivo pıhtılaşma sürecinde çok önemli bir rol oynadığı düşünülmemektedir. Kan pıhtılaşma mekanizmasını başlatabilecek iki ana süreç vardır. Bunlar Ekstresek ve İntrensek yolaklardır (39).

faktör	isim	kaynak	işlev
I	lif	karaciğer	Fibrin pıhtı oluşumuna yardımcı
II	protrombin	karaciğer	Aktif formda pıhtılaşmanın ana enzimi
III	Doku faktörü	Hasarlı hücreler ve trombositler	Ekstresek yolağın lipoprotein başlatıcısı
IV	Kalsiyum iyonları	Kemik ve bağırsak	
-	Proakserin/kararsız faktör	Karaciğer ve trombositler	
VII	Prokonvertin(kararlı faktör)	karaciğer	Doku faktörleriyle ekstresek yolağı başlatır
VIII	Antihemofilitik faktör A	Trombositler ve endotel	Faktör X' ün inresek kofaktörü
IX	Antihemofilik faktör B	Karaciğer	Aktive edilmiş formu, Faktör X 'ün inresek başlatıcı enzimi
X	Stuart prower faktörü	Karaciğer	Aktive formu protrombinin ortak yolak aktivasyonu
XI	Plazma tromboplastini	Karaciğer	Faktör IX' u aktive eder.
XII	Hageman Faktörü	Karaciğer	aPTT bazlı inresek yolağı başlatır
XIII	Fibrin stabilize edici faktör	Karaciğer	Fibrine çapraz bağlanan transamidaz pıhtı

Tablo1:Pıhtılaşma Faktörleri ve işlevleri (40).

2.3.1. Ekstresek Yolak

İlk olarak, Trombin Faktörü faktör VII'ye veya aktive edilmiş FVIII'YE (FVIIIa) 1: 1 oran kompleksinde bağlanır. Sınırlı bir proteoliz işlemi, faktör X veya faktör IX'i aktive eden, faktör X / FIX'i daha da aktive eden ve bir aktivasyon peptidini parçalayarak serin proteazları aktive eden TF / FVIIIa kompleksine kadar uzanır. Proteoliz, proteinlerin daha küçük polipeptitlere parçalanmasını içeren hidroliz işlemidir. Ekstresek yolak tetiklendikten sonra, TF / FVIIIa kompleksinde faktör X / IX'un aktivasyonu, endotel hücrelerinden üretilen TF yolu inhibitörü (TFPI) tarafından anında inhibe edilir. Yeni aktive edilmiş faktör IXa daha sonra, faktör X'in faktör Xa'ya

aktivasyonu ile sonuçlanan tenaz kompleksini uyarmak için fosfolipid yüzeyine kofaktörü faktör VIII üzerine yapışır (40, 41).

Son olarak, trombin aktivasyonu için ortak yol, faktör Xa'nın aktivasyonu yoluyla başlatılır. Aktif faktör Xa, protrombinaz kompleksini oluşturmak için fosfolipid yüzeylerinde kofaktör, aktif faktör V (FVa) ve kalsiyum ile birleşir. Bu kompleks sonunda aktivasyon peptidi olan Protrombini parçalayarak PT'yi trombine dönüştürmeye yardımcı olur. Trombin aktivasyonu, ekstresek yol tarafından çok küçük bir ölçüde üretilir; bu, daha sonra intrinsek yolak yoluyla trombin oluşumunu tetikleyen ve genişleten pıhtılaşma kaskadını başlatmak için yeterli ve çok önemlidir (39, 42).

2.3.2. İntrensek Yolak

Faktör XI'nin faktör XIa'ya aktivasyonu ve faktör IXa ve faktör VIII yoluyla üretilen daha fazla trombin, intrinsek yolda yer alan faktör X'in aktivasyonuna yol açar. Kısmen proteolize olan veya aktive olan V ve VIII faktörlerinin hemostaz sürecine dahil olduğu ve kolaylaştırdığı bilinmektedir. Daha sonra, V ve VIII faktörlerinin trombin ile aktivasyonu, tenaz ve protrombinaz komplekslerinin biyoaktivitesini arttırarak pıhtılaşma yolunun mekanik etkisini tetikler (39).

Faktör I (Fib-fibrinojen), yaralı bölgeyi fibrin kafesleri ile kapatmak için bir fibrin pıhtısı oluşturmada çok önemli bir rol oynar. Bu aşamada trombin, bir fibrin monomeri oluşturmak için Aa ve B β zincirlerinden türetilen fibrinopeptid A ve B'ye yapışır. Bu monomerler, fibrin molekülleri arasındaki kovalent olmayan etkileşimlerle stabilize edilen yarı dağıtılmış bir şekilde protofibrillere toplanır. Sonunda, protofibriller, geçici bir fibrin pıhtısı oluşturmak için yoğun fibrin ağları halinde düzenlenir (39, 41) Bununla birlikte, stabil bir kan pıhtısı oluşturmak için trombinin faktör XIII'i transglutaminaz enzimi aktive faktör XIIIa'ya aktive etmesi gerekir. Faktör XIIIa, glutamik asit ve lisin yan zincirlerini uyararak stabil bir pıhtı üretecektir. Faktör XIIIa, fibrin ile çapraz bağlanan kan pıhtılaşma sisteminin fibrin stabilize edici faktörüdür. Ek olarak, faktör XIIIa ayrıca doku onarımı ve anjiyogenez sürecine karşı önemli bir rol oynar (Tablo 1) (40-42).

2.3.3. Üçüncül(Tersiyer) Yolak

Pıhtı oluştuktan sonra, aktive trombositler organize olup ve hücre içi aktin veya miyozin hücre iskeletini daraltmak için pozisyon alacaktır. Hücre içi aktin ağı, integrin GPIIIIA ve Fib reseptörüne dahili olarak doğrudan bağlanacaktır. Daha sonra, GPIIBIIIA' nın dış bileşeni, kan pıhtısının fibrin ağına yapışacak, pıhtıyı kompakt hale getirip pıhtı hacmini yavaşça azaltacaktır, bu da pıhtı geri çekilmesi olarak adlandırılır. Plazminojen aktivatörü, fibrin ağlarını keserek ve parçalayarak fibrinolizi teşvik etmek için plazminojeni plazmine dönüştüren bir serin proteazdır. Plazmin, yaralı alanın etrafında oluşan fibrin kafeslerini keserek, diğer proteazlar veya böbrek ve karaciğer tarafından temizlenen diğer dolaşımdaki parçaların oluşmasına neden olur. Pıhtı çözme mekanizması, normal kan akış yoluna yönlendirilen kan akışını yenileyerek yaralı ve tıkanmış damarları temizlemeye yardımcı olur (41, 43, 44).

2.4. Koagülasyon Fonksiyon Testleri

Cerrahi girişim sırasında ya da postoperatif olarak kanama komplikasyonu yaşanabilecek hastalarda cerrahi girişimden önce bakılan pıhtılaşma testleri vardır. Bu testler protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı (TZ) testlerini içermektedir. Bu testlere ek olarak trombosit sayımı da eklenebilir. hastada hemorajik diyatez öyküsü varlığı yoksa, TZ' a bakmaya gerek yoktur.

-Trombin zamanı (TZ), pıhtılaşmanın son evresini, ölçer.

- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): Bu test, trombinin fibrinojeni fibrine dönüştürdüğü , koagülasyon kaskadının intrensek ve ortak yollarını değerlendirir.

- Protrombin zamanı (PT): Bu testte koagülasyon kaskadının ekstrensek ve ortak yolları değerlendirilir. Laboratuvarlarda elde edilen değerlerin, farklı tromboplastin kaynakları kullanıldığı için hatalı ve değişken olduğu tespit edilmiştir

Bu tür hatalar, yanlış düşük değerde PT' ye bağlı olarak sekonder kanama risklerine yol açmıştır. PT' nin standardize edilmesi için, 1983' de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, hastanın saniyeler içindeki PT'si ile standardize edilmiş kontrol PT'si ile arasındaki oran olan Uluslararası Normalleştirilmiş Oranı (INR) olarak tanımlamıştır. Oral antikoagülan tedavi alan hastalarda kanamaya eğilim, “INR (International Normalized Ratio)” değeri ile takip edilir. INR'nin aşağıdaki formülle hesaplanır;

$$\text{INR} = (\text{Hasta PT} / \text{Kontrol PT})$$

INR değeri herhangi bir birimle ifade edilmez. PZ' i uzatan diğer durumlarda (örn karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği) oral antikoagülan ilaç kullanımı yoksa, sonuçların “INR” şeklinde verilmesi gerekmez (45).

2.5. Antikoagülan İlaçlar

Antikoagülan ilaçlar, Standart heparinler, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, K vitamini antagonistleri (KVA) ve faktöre spesifik antikoagülanları içerir (46). Antikoagülan ilaç kullanım endikasyonları arasında atriyal fibrilasyon, mekanik kalp kapakçıkları, venöz veya arteriyel tromboembolizm geçiren ve ventriküler destek cihazları kullanan hastalar bulunmaktadır. Herhangi bir yılda, bu hastaların % 15 ila % 20'si düzenli kullandığı antikoagülanlarını kesmesi durumunda , tromboembolizm (TE), kanama ve ölüm riskini artıran invaziv bir prosedür veya ameliyat geçirmektedir (47).

2.5.1. Standart Heparinler ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Heparin, trombüs oluşumuna müdahale etmek için sıklıkla akut olarak kullanılan enjekte edilebilir, hızlı etkili bir antikoagülandır. Heparin mast hücrelerinde histamin içeren bir makromolekül kompleksi olarak doğal olarak oluşur. Domuz bağırsak mukozasından ticari kullanım için ekstrakte edilir. Fraksiyone olmayan heparin, çok çeşitli moleküler ağırlıklara sahip düz zincirli, anyonik glikozaminoglikanların bir karışımıdır. Sülfat ve karboksilik asit gruplarının varlığı

nedeniyle kuvvetli asidiktir. Düşük molekül ağırlıklı heparin formlarının (DMAH) antikoagülan olarak da işlev görebileceğinin farkına varılması, fraksiyone olmayan heparinin depolimerizasyonu ile üretilen enoksaparin ve dalteparinin izolasyonuna yol açtı. DMAH' ler, fraksiyone edilmemiş heparin boyutunun yaklaşık üçte biri kadar heterojen bileşiklerdir (48).

Heparin bir dizi moleküler hedefe etki eder, ancak antikoagülan etkisi, antitrombin III'e bağlanmanın ve ardından pıhtılaşma faktörlerinin hızlı inaktivasyonunun bir sonucudur. Antitrombin III, trombin (faktör IIa) ve faktör Xa'nın serin proteazlarını inhibe eden bir α globülinidir. Heparin yokluğunda antitrombin III, trombin ve faktör Xa ile çok yavaş etkileşime girer. Heparin molekülleri antitrombin III'e bağlandığında, trombinin inhibisyonunu yaklaşık 1000 kat katalize eden konformasyonel bir değişiklik meydana gelir. DMAH' LER antitrombin III ile kompleksleşir ve faktör Xa'yı (trombosit yüzeylerinde bulunanlar dahil) etkisiz hale getirir, ancak trombine o kadar çok bağlanmazlar (48).

Heparin ve DMAH' ler fibrin oluşumunu önleyerek trombüsün genişlemesini sınırlar. Bu ajanlar akut venöz tromboemboli (DVT veya PE) tedavisinde kullanılır. Heparin ve DMAH' ler ayrıca ameliyat geçiren hastalarda (örneğin kalça protezi) ve akut MI' lı hastalarda postoperatif venöz trombozun profilaksisinde kullanılır. Bu ilaçlar hamile kadınları tedavi etmek için tercih edilen antikoagülanlardır, çünkü büyüklükleri ve negatif yükleri nedeniyle plasentayı geçmezler. DMAH' ler heparin ile aynı yoğun izlemeyi gerektirmez, böylece laboratuvar maliyetlerinden ve bakım süresinden tasarruf sağlar. Bu avantajlar, DMAH' leri hem yatarak hem de ayakta tedavi için faydalı kılar (48).

Heparin ile antikoagülan etki, intravenöz uygulamadan birkaç dakika sonra (veya subkutan enjeksiyondan 1 ila 2 saat sonra) meydana gelirken, DMAH' nin maksimum anti-faktör Xa aktivitesi, subkutan enjeksiyondan yaklaşık 4 saat sonra ortaya çıkar (48).

2.5.2. Direkt Trombin İnhibitörleri (DTI)

2.5.2.1. Danaparoid, Lepuridin

Danaparoid heparin benzeri anti Faktör Xa ve antitrombin inhibitörüdür. Antitrombin aktivitesi anti faktör Xa etkinliğinden daha azdır. Kalça protezi ameliyatlarından sonra oluşan derin ven trombozunun profilaksisinde etkili olduğu belirtilmiştir (48). Lepuridin ise çok spesifik bir trombin antagonistidir. Trombosit agregasyonuna etkisi oldukça azdır. Lepuridin'in yarı ömrü yaklaşık olarak 1 saattir. Lepuridin alan hastaların çoğunda antikor gelişmesine rağmen meydana gelen ilaç-antikor kompleksi antikoagülan etki göstermeye devam eder. Uzun süreli lepuridin kullanan hastalarda aPTT izlenmelidir (48).

2.5.3. Oral Antikoagülanlar

2.5.3.1. K Vitamini Antagonistleri

Varfarin ve dikumarol(eski adıyla bishidroksikumarin), etkilerini K vitaminin kofaktör işlevlerini bozarak ortaya çıkarırlar. Geçmişte fare zehri olarak kullanılan varfarin günümüzde yaygın olarak kullanılan bir oral antikoagülandır. Bu antikoagülanların kullanımı sırasında oluşabilecek morbidite nedeniyle tromboz riski altındaki hastaların doğru seçilmesi önemlidir. Protrombin zamanının 1.5-2.5 katı kadar uzunlukta tutulması ile dikkatle izlense bile, hastaların yaklaşık yüzde yirmisinde kanama komplikasyonları meydana gelmektedir (48).

Varfarin, DVT ve PE'nin önlenmesi ve tedavisinde, inmenin önlenmesinde, atriyal fibrilasyon ve / veya protez kalp kapakçıklarının yerleşiminde tromboembolizmin engellenmesinde, protein C ve S eksikliğinde ve antifosfolipid sendromunda kullanılır. Ortopedik cerrahi sonrası venöz tromboembolizmin önlenmesinde de kullanılır (48).

Faktör II, VII, IX ve X, karaciğer tarafından sentezlenmeleri için kofaktör olarak K vitamini gerektirir. Bu faktörler, K vitaminine bağımlı translasyon sonrası modifikasyona uğrar, bu sayede glutamik asit kalıntılarının bir kısmı γ -karboksiglutamik asit kalıntıları oluşturmak üzere karboksile edilir. Γ -karboksiglutamil kalıntıları, pıhtılaşma faktörleri ve trombosit zarları arasındaki etkileşim için gerekli olan kalsiyum iyonlarını bağlar. Karboksilasyon reaksiyonlarında, K vitaminine bağımlı karboksilaz, glutamik asit üzerinde yeni COOH grubunu oluşturmak için CO₂'yi sabitler. İndirgenmiş K vitamini kofaktörü, reaksiyon sırasında K vitamini epoksisine dönüştürülür. K vitamini, varfarin tarafından inhibe edilen enzim olan K vitamini epoksit redüktaz ile epoksidine çevrilir. Varfarin tedavisi, yeterli γ -karboksiglutamil yan zincirlerinin olmaması nedeniyle aktivitesi azalmış (normalin% 10 ila% 40'ı) pıhtılaşma faktörlerinin üretilmesine neden olur (48).

Heparinin aksine, varfarinin antikoagülan etkileri ilaç uygulamasından hemen sonra gözlenmez. Bunun yerine, dolaşımdaki pik seviyesine 72 ila 96 saat içinde ulaşabilir. Varfarinin antikoagülan etkileri, K vitamininin verilmesiyle önlenebilir. Bununla birlikte, K vitamininin verilmesini takiben yaklaşık 24 saat sonra etkisini gösterir(48).

Varfarin, oral uygulamadan sonra hızla emilir (çok az bireysel hasta varyasyonu ile% 100 biyoyararlanım). Varfarin, beyin omurilik sıvısına, idrara ve anne sütüne yayılmasını önleyen plazma albümine yüksek oranda bağlanır. Bununla birlikte, sülfonamidler gibi albümin bağlanma bölgesine daha fazla afinitesi olan ilaçlar, antikoagülanın yerini alabilir ve geçici, yüksek bir aktiviteye yol açabilir. Varfarinin plazma proteinlerine bağlanmasını etkileyen ilaçlar, varfarine verilen terapötik yanıtta değişkenliğe yol açabilir. Varfarin plasenta bariyerini kolayca geçer. Varfarinin ortalama yarı ömrü yaklaşık 40 saattir, ancak bu değer bireyler arasında oldukça değişkendir. Varfarin, CYP450 sistemi (esas olarak CYP2C9) tarafından inaktif bileşenlere metabolize edilir (48).

Varfarinin antikoagülan tedavisi sırasında Protrombin Zamanındaki (PZ) artma oranının INR (International normalised ratio, uluslararası normallenmiş oran) üzerinden yapılır. INR aşağıdaki formülle elde edilir:

INR-(İlaç alan hastadaki PZ/ortalama normal kontrol PZ)(49).

Derin ven trombozu/pulmoner emboli, serebrovasküler tıkanık endikasyonu sebebiyle varfarin kullanan hastalarda INR değeri 2-3 arasında; kalp kapak hastalığı veya atrial fibrilasyon sebebiyle varfarin tedavisi altında olan hastalarda INR değeri 2,5-3,5 arasındadır. Varfarin tedavisine başlandığı sırada yükleme dozu gerekli değildir. Varfarin tedavisinin 4.-5. gününde INR 2,0'ye ulaşır (50).

2.6. Antitrombotikler(Antiplateletler)

2.6.1. Trombosit Agregasyon İnhibitörleri

Trombosit agregasyon inhibitörleri, trombosit bakımından zengin pıhtı oluşumunu veya trombosit agregasyonunu destekleyen kimyasal sinyallerin etkisini azaltır. Trombosit agregasyon inhibitörleri, siklooksijenaz-1'i (COX-1) inhibe eder, GP IIb / IIIa'yı bloke eder veya ADP reseptörlerini bloke eder, böylece trombosit agregasyonunu destekleyen sinyallere olur. Bu ajanlar, tıkaçıcı kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde, vasküler greftlerin ve arteriyel açıklığın korunmasında ve MI'da trombin inhibitörlerine veya trombolitik tedaviye yardımcı olarak kullanılır (51).

2.6.1.1. Aspirin (ASA)

Tromboksan A₂, hemostatik bir tıkaçın hızlı oluşumu için gerekli olan agregasyon sürecini destekler. Aspirin, COX-1'in aktif bölgesinde bir serin kalıntısının asetilasyonu yoluyla tromboksan A₂ sentezini inhibe eder, böylece enzimi geri dönüşümsüz olarak inaktive eder. Bu, kimyasal araçların dengesini prostasiklin'in antiagregatör etkilerini destekleyecek şekilde değiştirir ve böylece trombosit agregasyonunu önler. İnhibitör etki hızlıdır ve tromboksan A₂'nin aspirin kaynaklı baskılanması ve bunun sonucunda trombosit agregasyonunun baskılanması, trombositin ömrü boyunca sürer ve bu, yaklaşık 7 ila 10 gündür. Aspirinin tekrar tekrar uygulanması trombositlerin işlevi üzerinde kümülatif bir etkiye sahiptir. Aspirin,

trombosit fonksiyonunu geri dönüşümsüz olarak inhibe eden tek antiplatelet ajandır. (48).

Aspirin, geçici serebral iskeminin profilaktik tedavisinde, tekrarlayan MI insidansını azaltmak ve MI'nin primer ve sekonder önlenmesi ile mortaliteyi azaltmak için kullanılır. Trombositlerin tamamen inaktivasyonu, günde 75 mg aspirin verildiğinde meydana gelir. Önerilen antiplatelet aspirin dozu günde 50 ila 325 mg arasında değişmektedir (48).

Daha yüksek aspirin dozları, ilaca bağlı toksisiteleri ve aspirinin prostasiklin üretimini de inhibe etme olasılığını artırır. Aspirin tedavisi ile kanama süresi uzar ve özellikle ilacın daha yüksek dozlarında artan hemorajik inme ve gastrointestinal (GI) kanama insidansını içeren komplikasyonlara neden olur. İbuprofen gibi non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, katalitik bölgede geçici olarak rekabet ederek COX-1'i inhibe eder. İbuprofen, aspirinden önceki 2 saat içinde alınırsa, aspirinin serin kalıntısına erişimini engelleyebilir ve böylece aspirin ile trombosit inhibisyonunu antagonize edebilir. Bu nedenle, hemen salınan aspirin, ibuprofenden en az 60 dakika önce veya en az 8 saat sonra alınmalıdır(48). Oral trombosit agregasyon inhibitörlerinin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri tablo 2. 'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Antitrombotiklerin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri

İLAÇLAR	YAN ETKİLER	İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ
ORAL AJANLAR		
Aspirin	Anjioödem Kanama Bronkospazm GI değişimler Reye Sendromu	Antikoagülanlar, NSAİDler kanamayı artırır.
Silostazol	Kanama Baş ağrısı Periferal ödem GI değişimler	yiyecekler
Klopidogrel	Kanama	Cyp2c19 inhibitörleri antiplatelet etkiyi düşürür.
Diprimadol	Kanama Baş dönmesi GI değişiklikler	Salisilatlar ve trombolitik ajanlar kanamayı artırır.
Tikagrelor	Kanama, Dispne Baş ağrısı	-Cyp3A4 inhibitörleri(ketokonazol) kanamayı artırır. -Cyp3a4 indükleyicileri(rifampin) etkisini azaltır.

2.6.1.2. Tiklopidin ve Klopidoğrel

Bu ilaçlar, ADP' nin trombositler üzerindeki P2Y₁₂ reseptörüne bağlanmasını engeller ve böylece trombositlerin fibrinojene ve birbirlerine bağlanması için gerekli olan GP IIb / IIIa reseptörlerinin aktivasyonunu inhibe eder. Ticagrelor ve cangrelor, P2Y₁₂ ADP reseptörüne tersinir bir şekilde bağlanır. Diğer ajanlar geri dönüşü olmayan bir şekilde bağlanır. Trombosit agregasyonunun maksimum inhibisyonu intravenöz (IV) kangrelor ile 2 dakikada, tikagrelor ile 1 ila 3 saatte, prasugrel ile 2 ila 4 saatte, tiklopidin ile 3 ila 4 günde ve klopidoğrel ile 3 ila 5 günde sağlanır. Tedavi askıya alındığında, trombosit sisteminin iyileşmesi zaman alır (48).

Klopidoğrel, yakın zamanda MI veya inme geçiren hastalarda ve periferik arter hastalığı olanlarda aterosklerotik olayların önlenmesi için onaylanmıştır. Akut koroner sendromlarda (kararsız angina veya ST yükselmesi olmayan MI) trombotik olayların profilaksisi için de kullanılır. Ek olarak, klopidoğrel, koroner stentli veya stentsiz perkütan koroner girişim (PCI) ile ilişkili trombotik olayları önlemek için kullanılır. Tiklopidin yapı olarak klopidoğrelle benzer. Daha önce serebral trombotik olayı olan hastalarda geçici iskemik atakların ve felçlerin önlenmesi için endikedir. Bununla birlikte, yaşamı tehdit eden hematolojik advers reaksiyonlar nedeniyle, tiklopidin diğer tedavilere toleranssız hastalar için ayrılmıştır. Tikagrelor, PCI geçirenler de dahil olmak üzere kararsız angina ve akut MI hastalarında arteriyel tromboembolizmin önlenmesi için kullanılır (48).

2.6.1.3. Silostazol

Silostazol, aynı zamanda vasodilatatör etkiye sahip oral bir antiplatelet ajandır. Silostazol ve aktif metabolitleri, cAMP' nin bozulmasını önleyen tip III fosfodiesteraz'ı inhibe eder, böylece trombositlerde ve vasküler dokularda cAMP seviyelerini artırır. cAMP' deki artış trombosit agregasyonunu önler ve sırasıyla kan damarlarının vazodilatasyonunu destekler. Silostazol, aralıklı topallama semptomlarını azaltmak kullanılmıştır. Silostazol, karaciğerde CYP 3A4 ve 2C19 izoenzimleri tarafından yoğun şekilde metabolize edilir. Bu nedenle, bu ajanın doz modifikasyonu gerektiren birçok ilaç etkileşimi vardır. Birincil eliminasyon yolu

böbrektir. Baş ağrısı ve GI yan etkileri (ishal, anormal dışkı, dispepsi ve karın ağrısı) silostazol ile gözlenen en yaygın yan etkilerdir. Nadiren trombositopeni veya lökopeni bildirilmiştir. Fosfodiesteraz tip III inhibitörlerinin ileri kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, silostazol kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (48).

2.6.1.4. Aksiksimab, Eptifbatid ve Tirofiban

Bu ajanlar, kardiyak iskemik komplikasyonların önlenmesi için PCI' ye ek olarak heparin ve aspirin ile birlikte intravenöz olarak verilir. Absiksimab, PCI 24 saat içinde planlandığında geleneksel tıbbi tedaviye yanıt vermeyen kararsız anjinası olan hastalar için de kullanılır. İnfüzyonun bitiminden sonra 24 ila 48 saat süren antitrombosik etkisinin ardından trombosit işlevleri yavaş yavaş normale döner. Bu ajanların başlıca olumsuz etkisi, özellikle antikoagülanlarla birlikte kullanıldığında kanamadır (48).

Eptifbatid ve tirofiban, aksiksimab'a benzer etki gösterir. İntravenöz infüzyon durdurulduğu zaman, bu ajanlar plazmadan hızlıca temizlenir ama etkileri 4 saat kadar sürebilir (48).

2.6.2. Trombolitik ilaçlar

Akut tromboembolik olaylar, plazminojenin fibrini hidrolize eden ve böylece pıhtıları çözen bir serin proteaz olan plazmine dönüşümünü aktive eden ilaçların uygulanmasıyla tedavi edilebilir.

Trombolitik ajanlar, plazminojeni plazmine dönüştürmek için doğrudan veya dolaylı olarak hareket eder, bu da fibrini parçalayarak trombüsleri parçalar. Tedavi pıhtı oluşumundan sonra erken başlatıldığında pıhtı çözünmesi ve reperfüzyon daha sık görülür çünkü pıhtılar yaşlandıkça parçalanmaya karşı daha dirençli hale gelir. Ne yazık ki, pıhtı eridikçe artan lokal trombüs meydana gelebilir, bu da artan trombosit agregasyonuna ve tromboza yol açar. Bunu önleme stratejileri, aspirin gibi antiplatelet ilaçların veya heparin gibi antitrombotiklerin uygulanmasını içerir.

Başlangıçta DVT ve ciddi PE'nin tedavisi için kullanılan trombolitik ilaçlar, ciddi kanamaya neden olma eğiliminden dolayı günümüzde daha az kullanılmaktadır. Trombolitik ajanlar, tıkanmalara neden olan pıhtıları parçalayarak kateter ve şant fonksiyonunun eski haline getirilmesinde yardımcı olur. Ayrıca felçlere neden olan pıhtıları eritmek için de kullanılırlar.

Bu grupta kullanıma ilk giren streptokinaz, tüm vücutta kanama sorunlarına yol açabilecek, yaygın fibrinolitik etki gösterir. Alteplaz, trombotik fibrin üzerinde daha lokal fibrinolitik etki gösterir. Trombolitik tedavi infarktüslerin yaklaşık %20'sinde yararlı olmakta ve açılan damarların yüzde %15'i tekrar tıkanabilmektedir (48).

2.7. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

2.7.1. Oral Direkt Trombin(Faktör II a) İnhibitörleri

2.7.1.1. Dabigatran Etxilate

Dabigatran eteksilat, oral direkt trombin inhibitörü(DTI) olan aktif kısım dabigatranın ön ilacıdır. Hem pıhtıya bağlı trombin hem de serbest trombin dabigatran tarafından inhibe edilir. Dabigatran, non-valvuler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi için kullanılabilir. Daha önce parenteral antikoagülan almış hastalarda DVT ve PE tedavisinde ve DVT ve PE 'nin tekrarlama riskini önlemek veya azaltmak için profilaksi olarak da kullanılabilir. İlaç, mekanik protez kalp kapakçıkları olan hastalarda kontrendikedir ve biyoprotetik kalp kapakçıkları olan hastalarda önerilmez (48).

Pik plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan sonra 2-3 saat içinde ulaşılır. Dabigatranın yarı ömrü, hastaların böbrek fonksiyon bozukluğu olduğunda

göz önünde bulundurulması gereken, ilacın % 80'i böbrek ile atılan 12-17 saat olarak tanımlanmıştır (52).

2.7.2. Oral Faktör Xa İnhibitörleri

2.7.2.1. Rivaroksaban, Apiksaban, Edoxaban, Betrixaban

Apixaban, betrixaban , edoxaban ve rivaroxaban, faktör Xa'nın oral inhibitörleridir. Faktör Xa'nın inhibisyonu, protrombinden trombin (IIa) üretimini azaltır. Betrixaban hariç, bu ajanlar, non-valvuler atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesinin yanı sıra DVT ve PE tedavisi için onaylanmıştır. Rivaroksaban ve apiksaban ayrıca DVT ve pe'nin tekrarlama riskini önlemek veya azaltmak için profilaksi olarak kullanılır. Betrixaban, risk altındaki hastanede yatan hastalarda DVT ve PE' nin profilaksisi için endikedir (48).

Rivaroksaban, faktör Xa'ya rekabetçi ve geri dönüşümlü bir bağlanma ile faktör Xa'nın oral doğrudan bir inhibitörüdür (53). Rivaroxaban, % 60-80'lik yüksek bir oral biyoyararlanıma sahiptir ve yaklaşık 3 saat sonra plazmada pik seviyeye ulaşır (54). Rivaroksabanın sadece serbest faktör Xa'ya değil, aynı zamanda protrombinaz kompleksinde bağlı faktör Xa'ya da bağlanabileceğine dair kanıtlar vardır, bu da protrombinaz kompleksi içinde faktör Xa'yı bağlamak için çok büyük olan heparine göre klinik avantajlara dönüşebilir. Kardiyovasküler hastalıklarda, rivaroksaban, valvüler olmayan AF'li (ROCKET-AF) hastalarda tromboembolik olayların önlenmesi, VTE'nin(venöz tromboemboli) sekonder önlenmesi klinik araştırma aşamasındadır. Piyasada Xarelto adıyla satılır (52).

Apiksaban, revesible bir bağlanma ile yaklaşık %50' lik bir oral biyoyararlanıma sahip bir oral doğrudan faktör Xa inhibitörüdür. Apiksaban, oral uygulamadan yaklaşık 3 saat sonra pik plazma seviyesine ulaşır ve 9-14 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Apiksaban, serbest faktör Xa'yı ve protrombinaz kompleksi içinde bağlanan faktör Xa'yı bağlar ve bu açıdan rivaroksaban ile benzerdir (52). Apiksaban, aspirin veya aspirin ve klopidoğrel ile standart tedavinin yanı sıra, akut koroner sendromlu hastalarda değerlendirilen yeni nesil oral antikoagülanların ilkidir (55).

2.8. Hemostatik Ajanlar

2.8.1. Sistemik Hemostatik Ajanlar

2.8.1.1. Aminokaproik Asit Traneksamik Asit, Protamin Sülfat, K Vitamini

Fibrinolitik durumlar, aminokaproik asit veya traneksamik asit uygulanarak kontrol edilebilir. Her iki ajan da sentetiktir, oral olarak aktiftir, idrarla atılır ve plazminojen aktivasyonunu inhibe eder. Traneksamik asit, aminokaproik asitten 10 kat daha güçlüdür. Potansiyel bir yan etkisi intravasküler trombozudur (48).

Protamin sülfat, heparinin antikoagülan etkilerini antagonize eder. Pozitif yüklü protamin, negatif yüklü heparin ile etkileşime girerek antikoagülan aktiviteye sahip olmayan kararlı bir kompleks oluşturur. İlaç uygulamasının yan etkileri, hızla enjekte edildiğinde aşırı duyarlılığın yanı sıra nefes darlığı, kızarma, bradikardi ve hipotansiyonu içerir (48).

K1 vitamini (fitonadion) uygulaması, varfarine bağlı kanama problemlerini durdurabilir ve böylece varfarinin etkisini inhibe edebilir. K1 vitamini oral, subkutan veya intravenöz yolla uygulanabilir. (Not: Aşırı duyarlılık veya anafilaktoid reaksiyon riskini en aza indirmek için intravenöz K vitamini, yavaş IV infüzyonu ile uygulanmalıdır.) Kanama tedavisi için, K1 vitamininin deri altı yolu oral veya IV uygulama kadar etkili olmadığı için daha az tercih edilir. K1 vitaminine yanıt yavaştır ve INR'yi (yeni pıhtılaşma faktörlerini sentezleme süresi) düşürmek için yaklaşık 24 saat gerekir. Bu nedenle, acil hemostaz gerekirse, taze donmuş plazma infüze edilmelidir.(48). Tablo 3. 'te sistemik hemostatik ajanların etki ettiği antikoagülan mekanizmaları gösterilmektedir.

Tablo 3. Kanama durdurucu sistemik ajanlar

İLAC	ANTİDOTU OLDUĞU KANAMA SEBEBİ
Traneksamik asit, Aminokaproik asit	Fibrinolizis
Protamin sülfat	Heparin
K vitamini	Varfarin

2.8.2. Lokal Hemostatik Ajanlar

Meydana gelen kanama komplikasyonlarını kontrol altına almak için geleneksel yöntemler dışında hemostatik ajan kullanımı da oldukça gerekli olabilmektedir. Selüloz bazlı ürünler, fibrin ve sentetik yapıştırıcıları içeren hemostatik ajanlar mevcuttur. Son zamanlarda, yeni ürünler de hemostatik ajanlara eklenmiştir (56).

2.8.2.1. Fibrin Yapıştırıcılar

Fibrin yapıştırıcılar kan pıhtılaşma faktörleri fibrinojen, faktör XIII ve trombin, antifibrinolitik ajan aprotinin ve kalsiyum klorürden oluşan hemostatik ve yara destek ürünüdür. Özofagus, mide, kolon veya rektal anastomozlu bir dizi hastada sütür desteği sağlar. Antikoagülan tedavi gören veya hemorajik rahatsızlıkları olan, ambalajlama veya sütürleme ile fibrin yapıştırıcı kullanılan hastalarda oral cerrahi işlem sonrası uzun süreli veya aşırı kanama azaltılabilir (56).

2.8.2.2. Selüloz Bazlı Hemostatikler

Okside selülozdan elde edilen hemostatik ajanlar, sık kullanılan lokal hemostatik ajanlardan biridir. Tampon şeklinde tasarlanma lokal hemostazı lokal olarak indüklediklemelidir. Herhangi bir iç koagülasyon elemanı içermez. Pıhtının

oluşmasına destek olup ve pıhtının organize olması için uygun üç boyutlu bir yapı oluşturmaya yararlar. Koagülasyon sisteminin düzgün olmadığı durumlarda işe yaramazlar. Bu ajanların kullanımı öncesinde sınırlamalar bulunmaktadır. Nemli ortamlarda etkinlikleri güçlü değildir. Etkinliklerini artırmak için uygulandığı bölgeye sık sık basınç yapılması gerekir. Sonuç olarak, bu ajanlar yalnızca lokal ve küçük kanamaların durdurulmasında veya azaltılmasında kullanılabilir (57).

2.8.2.3. Ankaferd Kanama Durdurucu Ajan

Ankaferd Kanama Durdurucu (AKD) (Ankaferd Sağlık Ürünleri Ltd. Şti. Türkiye), Türkiye'de geleneksel halk hekimliğinde kullanılan bitki özlerinden geliştirilen yeni bir topikal hemostatik ajandır. Standartlaştırılmış Thymus vulgaris, Glycyrrhiza glabra, Vitis vinifera, Alpinia officinarum ve Urtica dioica karışımından oluşan AKD, oral bölge kanamalarının kullanımı için T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır (58). Dental işlemlerle ilgili abartılı kanamaların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır ve konvansiyonel kanama kontrolünün yeterli olmadığı cerrahi işlemlerde endikedir (59).

2.8.2.4. Traneksamik Asit

Amino asit lisinin sentetik bir türevi olan traneksamik asit, plazminojene bağlanarak ve plazminin(ogen) fibrin ile etkileşimini bloke ederek etki eden ve böylece fibrin pıhtısının çözünmesini önleyen bir antifibrinolitik ajandır. Traneksamik asit (Transamin), sistemik veya lokal hiperfibrinolizin söz konusu olduğu düşünülen normal olamayan kanama veya kanamaya eğilimin fazla olduğu durumlarda kullanılmak üzere endikedir (60).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma; Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalına 15/01/2022 - 15/06/2022 tarihleri arasında oral cerrahi tedavi için başvuran, kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle antitrombotik veya antikoagülan tedavi altında olan 300 hastanın, tedavi öncesinde birimde görev yapan hekimler tarafından yazılıp kardiyoloji tarafından cevaplanan konsültasyon formlarının prospektif olarak incelenmesiyle yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstündeki hastalar dahil edilmiştir.

3.1. İncelenen Veriler

Çalışmamızda; incelenen konsültasyonların tümü kardiyoloji polikliniğine gönderilmiş antitrombotik ya da antikoagülan kullanan hastaları içermektedir. Planlanan oral cerrahi işlemler öncesinde incelenen konsültasyon formlarında bireylerin yaş cinsiyet dağılımları yer almaktadır. ASA, klopidoğrel, varfarin, heparin, DMAH ve yeni nesil antikoagülan ilaç kullanan hastalarda oral cerrahi girişim öncesinde uygulanan ilaç düzenlemelerinin dağılımları, konsültasyon sonuçlarında varfarin kullanan hastalardaki INR aralıkları, ikili antitrombotik rejim kullanan hastalarda oral cerrahi işlem öncesi yapılan ilaç düzenlemeleri incelenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında 300 adet konsultasyon formu değerlendirilmiş olup değerlendirilen formlarındaki hastaların cinsiyet, yaş ortalaması, (%) standart sapması ($\pm$), varfarin kullanan hastalarının INR değerleri ve ortalaması, hangi hastalık ve antikoagülan-antitrombotik endikasyonuna bağlı konsültasyon gönderildiği tablo 4'te gösterilmiştir.

Hastaların yaşları 23 ile 85 yıl arasında değişmekte olup ortalama 62.05 ± 10.62 yıldır. Hastaların %39'u (n=117) kadın, %61'i (n=183) erkektir.

Hastaların hangi hastalığa bağlı antikoagülan-antitrombotik kullanıldığı Tablo 4'te sunulmuştur. En sık gözlenen antitrombotik-antikoagülan endikasyonları incelendiğinde, hastaların %34.3'ünde (n=103) CABG (Coroner angiography bypass and grafting-Koroner anjiyografi bypass ve greftleme) , %18.3'ünde (n=55) KAH (Koroner Arter Hastalık), %17.7'sinde (n=53) stent, %16.7'sinde (n=50) KAG (Koroner Anjiyografi), %11.7'sinde (n=35) AF (Atrial Fibrilasyon) olduğu saptanmıştır.

Varfarin kullanan hastaların INR değerleri 1.06 ile 2.69 birim arasında değişmekte olup ortalama 2.02 ± 0.46 birimdir. Hastaların %11.5'inin (n=6) INR değeri <1.5 iken, %28.8'inin (n=15) 1.5-2 arası, %46.2'sinin (n=24) 2-2.5 arası, %13.5'inin (n=7) ise >2.5 'tur.

Konsültasyonda kardiyolog tarafından yazılan kardiyak risk derecelerine göre hastaların %19.7'sinin (n=59) kardiyak risk derecesinin düşük, %22.7'sinin (n=68) orta, %57.7'sinin (n=173) yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4: Demografik veriler, konsültasyon istenilen bireylerin antitrombotik-antikoagülan kullanım endikasyonları, INR ortalamaları ve kardiyak risk derecesine göre hasta yüzdeleri

	Min-Maks (Medyan)	Ort±ss
Yaş	23-85 (62)	62.05±10.62
INR (n=52)	1.06-2.69 (2.13)	2.02±0.46
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	117	39.0
Erkek	183	61.0
Hastalık		
CABG	103	34.3
KAH	55	18.3
Stent	53	17.7
KAG	50	16.7
AF	35	11.7
AVR	29	9.7
MI	28	9.3
MVR	27	9.0
HT	16	5.3
SVO	12	4.0
ASH	5	1.7
DVT	4	1.3
MY	3	1.0
AA	2	0.7
LV Trombüs	2	0.7
PAF	2	0.7
Aritmi	1	0.3
AKS	1	0.3
P.E	1	0.3
PVH	1	0.3
PAH	1	0.3
Aort stenozu	1	0.3
PCI	1	0.3
Stroke	1	0.3
PTCA	1	0.3
PM	1	0.3
ATE	1	0.3
AS	1	0.3
INR (n=52)		
<1.5	6	11.5
1.5-2.0	15	28.8
2.0-2.5	24	46.2
>2.5	7	13.5
Kardiyak risk derecesi		
Düşük	59	19.7
Orta	68	22.7
Yüksek	173	57.7

Hastaların %17.3'ü (n=52) antikoagölan, %46.7'si (n=140) antitrombotik, %12.3'ü (n=37) yeni nesil antikoagölan, %23.7'si (n=71) ise kombine tedavi almaktadır.

Hastaların %17'si (n=51) Varfarin, %0.3'ü (n=1) DMAH, %0.3'ü (n=1) Silostazol, %16'sı (n=48) Klopidoğrel, %30.3'ü (n=91) ASA, %3.3'ü (n=10) Rivaroksaban, %1.3'ü (n=4) Dabigatran, %7.7'si (n=23) Apiksaban, %0.7'si (n=2) Varfarin + ASA, %2'si (n=6) Tigagrelor + ASA, %21'i (n=63) ise Klopidoğrel + ASA kullanmaktadır.

Hastaların %18.7'sinde (n=56) rejim değışikliğı gerçekleştirilirken, %54'ünün (n=162) rejimine ara verilmiş, %27.3'ünün (n=82) ise rejimine devam edilmiştir. Değışen ve ara verilen rejimlere ilişkin genel bilgiler Tablo 6'da sunulmuştur. En sık ara verilen ilaçlar %38.3 (n=62) ile ASA ve %37 (n=60) ile Klopidoğrel'dir.

Tablo 5: Kullanılan ilaç gruplarının yüzdesi

	n	%
İlaç türü		
Antikoagölan	52	17.3
Antitrombotik	140	46.7
Yeni nesil Antikoagölan	37	12.3
Kombine	71	23.7

Tablo 6: Kullanılan ilaçlar ve oral cerrahi işlem öncesi rejim durumlarının yüzdeleri

	Hasta sayısı	Rejim değişikliği yapılan	Rejime ara	Rejim devamı
Antikoagölan	52			
Varfarin	51	48 (94.1)	0 (0)	3 (5.9)
DMAH	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Antitrombotik	140			
Silostazol	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Klopidogrel	48	1 (2.1)	27 (56.3)	20 (41.7)
ASA	91	3 (3.3)	45 (49.5)	43 (47.3)
Yeni nesil Antikoagölan	37			
Rivaroksaban	10	0 (0)	10 (100)	0 (0)
Dabigatran	4	0 (0)	4 (100)	0 (0)
Apiksaban	23	1 (4.3)	21 (91.3)	1 (4.3)
Kombine	71			
Varfarin, ASA	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Tikagrelor, ASA	6	0 (0)	4 (66.7)	2 (33.3)
Klopidogrel, ASA	63	0 (0)	50 (79.4)	13 (20.6)
Toplam	300	56 (18.7)	162 (54.0)	82 (27.3)

Antikoagölan kullanan hastalarda;

Varfarin kullanan hastaların %94.1'inde (n=48) rejim değişikliği gerçekleştirilirken, %5.9'unda (n=3) ise tedaviye devam edilmiştir.

DMAH kullanan hastaların tümünde (n=1) tedaviye ara verilmiştir.

Antitrombotik kullanan hastalarda;

Silostazol kullanan hastaların tümünde (n=1) rejim değişikliği gerçekleştirilmiştir.

Klopidogrel kullanan hastaların %2.1'inde (n=1) rejim değişikliği gerçekleştirilirken, %56.3'ünün (n=27) rejimine ara verilmiş, %41.7'sinde (n=20) ise tedaviye devam edilmiştir.

ASA kullanan hastaların %3.3'ünde (n=3) rejim değişikliği gerçekleştirilirken, %49.5'inin (n=45) rejimine ara verilmiş, %47.3'ünde (n=43) ise tedaviye devam edilmiştir.

Yeni nesil antikoagölan kullanan hastalarda;

En sık kullanılan ilaç Apiksabandır. Rejim değişikliği açısından ;

Rivaroksaban kullanan hastaların tümünün (n=10) rejimine ara verilmiştir.

Dabigatran kullanan hastaların tümünün (n=4) rejimine ara verilmiştir.

Apiksaban kullanan hastaların %4.3'ünde (n=1) rejim değişikliği gerçekleştirilirken, %91.3'ünün (n=21) rejimine ara verilmiş, %4.3'ünde (n=1) ise tedaviye devam edilmiştir.

Kombine tedavi alan hastalarda;

Varfarin + ASA kullanan hastaların tümünde (n=2) rejim değişikliği gerçekleştirilmiştir. Rejim DMAH ile değiştirilmiştir.

Tikagrelor + ASA kullanan hastaların %66.7'sinin (n=4) rejimine ara verilmiş, %33.3'ünde (n=2) ise tedaviye devam edilmiştir. Rejim devamı önerilen hastaların ikisi de kardiyak açıdan yüksek risk grubundadır.

Klopidogrel + ASA kullanan hastaların %79.4'ünün (n=50) rejimine ara verilmiş, %20.6'sında (n=13) ise tedaviye devam edilmiştir. Tedaviye devam edilen hastaların tümü kardiyak açıdan yüksek risk grubundadır.

Tablo 7: Kardiyak risk derecelerine göre kullanılan ilaç türleri ve yapılan rejim değişiklikleri

	Düşük	Orta	Yüksek	Test değeri (F)	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		
Yaş	57.1 4±7.84	62.7 9±10.34	63.43±11.11	8.338	^a <0.001*
	n (%)	n (%)	n (%)	Test değeri (χ ²)	p
İlaç türü				111.012	^b <0.001*
Antikoagülan	0 (0)	6 (8.8)	46 (26.6)		
Antitrombotik	42 (71.2)	38 (55.9)	60 (34.7)		
Yeni nesil Antikoagülan	16 (27.1)	19 (27.9)	2 (1.2)		
Kombine	1 (1.7)	5 (7.4)	65 (37.6)		
İlaç				142.611	^c <0.001*
Varfarin	0 (0)	5 (7.4)	46 (26.6)		
DMAH	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)		
Silostazol	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)		
Klopidogrel	12 (20.3)	19 (27.9)	17 (9.8)		
ASA	30 (50.8)	18 (26.5)	43 (24.9)		
Rivaroksaban	3 (5.1)	7 (10.3)	0 (0)		
Dabigatran	0 (0)	4 (5.9)	0 (0)		
Apiksaban	13 (22)	8 (11.8)	2 (1.2)		
Varfarin, ASA	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)		
Tikagrelor, ASA	0 (0)	0 (0)	6 (3.5)		
Klopidogrel, ASA	1 (1.7)	5 (7.4)	57 (32.9)		
Rejim durumu				113.871	^b <0.001*
Rejim değişikliği	0 (0)	6 (8.8)	50 (28.9)		
Rejime ara	59 (100)	54 (79.4)	49 (28.3)		
Rejime devam	0 (0)	8 (11.8)	74 (42.8)		

^aTek yönlü varyans analizi^bPearson ki-kare test^cFisher-Freeman-Halton exact test

*p<0.05

Kardiyak risk derecesine göre hastaların yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0.001). Bonferroni test kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda risk derecesi düşük olanların yaşlarının, risk derecesi orta ve yüksek olanlardan daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p=0.007, p<0.001). Yüksek risk grubundaki hastaların yaş ortalaması daha büyüktür.

Kardiyak risk derecesine göre kullanılan ilaç türü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0.001). Bonferroni düzeltmesi kullanılarak

gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda risk derecesi düşük olanlarda antitrombotik ve yeni nesil antikoagülan kullanım yüzdesi, risk derecesi orta olanlarda yeni nesil antikoagülan kullanım yüzdesi, risk derecesi yüksek olanlarda ise antikoagülan ve kombine tedavi yüzdesi daha yüksektir (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$).

Kardiyak risk derecesine göre kullanılan ilaç bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Buna göre risk derecesi düşük olanlarda ASA ve Apiksaban kullanım yüzdesi daha yüksektir (sırasıyla, $p=0.004$, $p<0.001$). Risk derecesi orta olanlarda Rivaroksaban ve Dabigatran kullanım yüzdesi daha yüksektir (sırasıyla, $p=0.009$, $p=0.007$). Risk derecesi yüksek olanlarda Varfarin ve Klopidoğrel + ASA kullanım yüzdesi daha yüksektir (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$). (Tablo 6).

Kardiyak risk derecesine göre yapılan rejim değişikliği durumu ile ilgili yapılan istatistiksel değerlendirmede kardiyak risk derecesi düşük ve orta olan hastalarda rejime ara verilenlerin yüzdesi, risk derecesi yüksek olanlarda ise rejimi değiştirilen ve rejimine devam edilenlerin yüzdesi daha yüksektir (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Yeni nesil antikoagülan ilaç kullanan hastalarda;

Kardiyak risk derecesine göre ara verilen rejim yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0.038$). Yapılan değerlendirmeler sonucunda düşük riskli hastalarda apiksaban tedavisine ara verilenlerin yüzdesinin orta riskli hastalarda tedaviye ara verilen hastaların yüzdesinden daha büyüktür ($p=0.048$). (Tablo 8) Ara verilen diğer tedavilerin yüzdeleri bakımından fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 8: Kardiyak risk derecelerine göre YNOAK ajanların kullanım yüzdesi

(n=37)	Düşük	Orta	Yüksek	Test değeri (χ^2)	p
Ara verilen rejim				6.161	*0.038*
Apiksaban	13 (81.3)	8 (42.1)	0 (0)		
Dabigatran	0 (0)	4 (21.1)	0 (0)		
Rivaroksaban	3 (18.8)	7 (36.8)	0 (0)		

^cFisher-Freeman-Halton exact test

*p<0.05

Kombine tedavi kullanan hastalarda;

Kardiyak risk derecesine göre ara verilen rejim yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).(Tablo 9.)

Tablo 9: Kardiyak risk derecesine göre OAT kullanım yüzdesi

(n=71)	Düşük	Orta	Yüksek	Test değeri (χ^2)	p
Ara verilen rejim				2.245	*0.860
ASA	0 (0)	1 (20)	16 (33.3)		
Klopidogrel	1 (100)	4 (80)	28 (58.3)		
Tikagrelor	0 (0)	0 (0)	4 (8.3)		

^cFisher-Freeman-Halton exact test

Varfarin kullanan hastalarda;

INR düzeyine göre rejim durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0.024). Bonferroni düzeltmesi kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda INR düzeyi <1.5 olanlarda rejim değişikliği gerçekleştirilenlerin yüzdesinin diğer INR düzeylerinde rejim değişikliği gerçekleştirilenlerin yüzdesinden daha küçük olduğu gözlenmiştir (p=0.011). Düşük INR değerine sahip hastaların (< 1.5) rejimine ara verilmeyip direkt cerrahi işlem yapılması önerilmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10: INR değerlerine göre rejim değişikliği durumu

(n=50)	Rejim değişikliği	Rejime ara	Rejime devam	Test değeri (χ^2)	p
INR				6.584	0.024*
<1.5	4 (66.7)	0 (0)	2 (33.3)		
1.5-2	13 (92.9)	0 (0)	1 (7.1)		
2-2.5	23 (100)	0 (0)	0 (0)		
>2.5	7 (100)	0 (0)	0 (0)		

cFisher-Freeman-Halton exact test

*p<0.05 Satır yüzdesi

5. TARTIŞMA

Oral antitrombotik (OAT) ve oral antikoagülan (OAK) ilaçlar uzun zamandır miyokard enfarktüsü, inme ve derin ven trombozu gibi çeşitli trombotik hastalıkları tedavi etmek ve kardiyovasküler hastalıkları önlemek için kullanılmaktadır (61-64). Venöz tromboembolizm tedavisinde yüksek doz heparin kullanılırken, rejim değişiklikleri sırasında profilaksi için düşük dozlar kullanılır. Kalp kapağı protezi veya MI olan hastalarda yüksek doz varfarin kullanımı önerilirken, venöz tromboemboli tedavisi veya profilaksisi için düşük doz kullanımı tercih edilir. (65, 66).

Oral cerrahi girişimler öncesinde dikkat edilmesi gereken konulardan biri antitrombotik tedavi alan hastalarda oluşabilecek kanama komplikasyonlarının nasıl yönetileceği konusudur. Geleneksel yöntem herhangi bir oral cerrahi girişim öncesi ilaç rejiminin kesilmesi yönündeydi. Fakat yapılan çalışmalar sonucunda literatürde oral cerrahi işlem sonrasında kontrol edilmesi güç bir hemorajinin meydana geldiğini gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Diğer yandan ilaç rejiminin kesilmesi sebebiyle işlem öncesi veya sonrası tromboemboli komplikasyonlarını bildiren bir çok yayın bulunmaktadır (67-69).

1998'den beri tıp ve dişhekimliği dergilerinde, antitrombotik ilaçlarını kesmeyen hastalarda diş prosedürleri sonrası kanama komplikasyonlarının önceden düşünüldüğü kadar ciddi olmayabileceğini öne süren birkaç yayın yayınlandı. Ayrıca, OAT'yi bıraktıktan sonra tromboz riskinin, OAT'ye devam ederken kanama risklerinden daha ağır basabileceğini öne süren birkaç çalışma yayınlandı. Bu düşünceler, bu konuyla ilgili çeşitli klinik uygulama kılavuzlarına oluşturulmasına sebep olmuştur (3, 70-72). Literatüre bakıldığında, bu konuda genel bir fikir birliği vardır. Buna göre, ek bir sistemik hastalık yoksa, dental prosedürlerinden önce antikoagülan ve antitrombotik ilaç kullanan hastalarda ilaç rejimine ara verilmesine gerek yoktur. Ameliyat sonrası kanama lokal hemostatik ajanlar ve yöntemlerle kontrol altına alınabilir (69, 73, 74). Varfarin türevlerinin oral cerrahi ile planlanan hastalar üzerindeki etkileri ile ilgili çok sayıda literatür olmasına rağmen, antiplatelet ilaçlar hakkında çok daha az bilgi vardır (4). Bazı yazarlara ve yayınlara göre, antiplatelet ilaçların dozunun değiştirilmesi veya rejimin durdurulması,

tromboembolik problemlere sebep olacağına dair güçlü uyarılar bildirilmektedir. Buna rağmen, invaziv dental prosedürlerden önce bu ilaçları durdurma konusunda yaygın bir uygulama devam etmektedir (51).

Oral cerrahi operasyonlar öncesi antikoagülan veya antitrombotik tedavi alan hastaları değerlendirirken; Kanama riski, antitrombotik-antikoagülan tedavinin kesilmesi ile tromboembolizm riski dengelenmelidir.(75). Koroner arter hastalığı olan hastalarda antiplatelet tedavinin kesilmesi, ölümle sonuçlanabilecek akut koroner olaylar için önemli bir risk oluşturur (76-79). İlaç tedavisi altında olan koroner arter stentli hastaların 12 ay boyunca sürekli olarak ikili antiplatelet tedavi görmeleri ve kanama riskinin yüksek olduğu prosedürlerin bu antiplatelet tedavi süreci tamamlanana kadar ertelenmesi önerilir (80).

2000'den beri çoğu yazar, sürekli terapötik antikoagülan tedavisine (INR 3.5'e veya bazen 4.0'a kadar) oral cerrahi için ara verilmemesi veya azaltılmaması ya da heparin ile değiştirilmemesi gerektiği konusunda hemfikir (81-86). Beirne'ye göre; yaşamı tehdit eden kontrolsüz kanama riski o kadar düşüktür ki, oral antikoagülanlı hastalarda kısa bir aralık ve tromboembolizm riski için bile antikoagülan ilaç tedavisini [INR 2.0 ila 4.0] durdurmamak gereklidir (87).

Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 2 kanıta dayalı kılavuzun 2007'de yayınlanmasından bu yana, iki kılavuz yayınından biri antiplatelet tedavisi ve dental girişimler üzerine sistematik bir gözden geçirme ve OAK kullanan hastalarda prosedürler üzerine bir meta-analizden bazı ek kanıtlar ortaya çıkmıştır (83, 88). Her iki sistematik inceleme de daha önce yayınlanan kılavuz yayınlarına uygun olarak sonuçlandırılmıştır, “varfarin tedavisine devam etmenin, minör dental işlemler uygulanan hastalarda varfarin dozunun kesilmesi veya değiştirilmesiyle karşılaştırıldığında kanama riskinde artış olmadığını” ve “invaziv dental prosedürlerinden önce antiplatelet tedavinin değiştirilmesini veya ara verilmesini gerektirecek hiçbir kanıt olmadığını” belirtilmiştir (51, 86).

Bir çalışmaya göre protetik kalp kapağı olan hastalar genellikle kardiyak olmayan cerrahi gerektirir, ancak antikoagülasyonlarının perioperatif olarak nasıl yönetileceği konusunda çok az fikir birliği vardır. Mevcut uygulama, operasyon tipine bağlı olarak, antikoagülanın ayarlanmamasından, oral antikoagülan ilaçların dozunun azaltılmasına, heparin ile ikame edilmesine, oral antikoagülasyonun tamamen

durdurulmasına kadar uzanmaktadır. Cilt biopsileri, cerrahi ve normal diş çekimleri minör cerrahi olarak kabul edildiği için antikoagülasyon rejimi, INR 4.0'dan düşüğe alter eylem gerektirmez. INR 4.0'ın üzerindeyse, varfarin kesilmeli ve INR terapötik aralığa geri döndüğünde ameliyat tekrarlanmalıdır. Ameliyat sırasında vazokonstriktör ile kombine lokal anestezi kullanımı ve lokal hemostatik yöntemler önerilir (81). Protidektomi ve boyun diseksiyonu gibi major sayılan cerrahi işlemler için ise Varfarin, işlemden önceki üç akşam alınmamalıdır. Hasta ameliyattan bir gün önce hastaneye yatırılmalı ve INR 2.0'ın altına düşmüşse profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı bir heparinin subkutan enjeksiyonu yapılmalıdır. Operasyon gününde, protrombin zamanının normal sınırlar içinde olduğundan emin olmak için INR kontrol edilmelidir limitler (INR <1.3) ve ameliyattan 2 saat önce subkutan profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin dozu verilmelidir (81).

Lippert ve ark. , INR ölçümünün 4.0'ın altında olduğu durumlarda kanamayı azaltmak ve önlemek için antifibrinolitik solüsyonun diğer lokal hemostatik ajanlarla beraber kullanılmasının yararlı olabileceğini savundu(89).

Devani ve ark., varfarin rejimi altında ve INR değerleri ortalama 2,7 olan 65 hastada yaptıkları kontrollü çalışmalarında 133 basit diş çekimini takiben 30 dk, 3 ve 5 gün sonra kanama kontrolünün değerlendirilmesini yapmışlardır. Lokal hemostatik ajan uygulanan çalışma grubunda kanama komplikasyonuna rastlanmazken, kontrol grubunun %43'ünde, ilaç rejimine ara verilmesi sonucu INR değerinin 1,5'un altına düştüğü rapor edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada INR değerinin 2 ile 4 arasında değişen hastalarda oral cerrahi işlem öncesi antikoagülan rejiminin ara verilmeden işlemin yapılıp operasyon sonrası oluşabilecek hemorajinin lokal hemostatik ajanlarla kontrol altına alınabileceğini savunmuşlardır (67).

Blinder ve ark. , antikoagülan kullanan 150 hastadan 359 diş çekimi yaptıkları bir çalışma yayınlamışlardır. INR değeri 1,5 ile 4,0 arasında değişen bu hastalarda, 13 hastadaki hemorajinin lokal hemostatik ajan uygulaması sonrası kontrol altına alınabildiğini bildirmişlerdir. Meydana gelen kanama komplikasyonu ile INR ortalama değeri arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığını ve bu kanamanın meydana geldiği diş çekimlerinin periodontal açıdan sıkıntılı, maksilla lokalizasyonlu ve çok köklü dişlerde daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (90).

Evans ve ark. , antikoagölan kullanan 109 hastayı içeren çalışmalarında antikoagölan rejimine ara verilen 52 hastanın ve INR değeri 4'ün altında olup ilaç rejiminin devam ettiği 57 hastanın bulunduğu iki grupta, antikoagölan ilaç rejiminin devam ettiği hasta grubunda operasyon sırasındaki kanama komplikasyonun %26, ilaç rejimine ara verilen grupta ise %14 olduğunu rapor etmişlerdir. Meydana gelen kanama komplikasyonun lokal hemostatik ajanlarla durdurulabildiğini, dış çekim sayısının kanamayla ilişkisinin kurulamayacağını bildirmişlerdir (69).

Zanon ark. , antikoagölan kullanan 250 hastadan dış çekimi yaptığı çalışmalarında , dört postoperatif kanama komplikasyonu kaydettiği tüm hastalarda, çekimden 2 gün sonra geç kanama görüldüğünü kaydetti. Yaranın cerrahi olarak eksplorasyonu yapıp ve okside selüloz hemostatik ajan ve traneksamik asit emdirilmiş bir gazlı bezle yeni bir sütür uygulandıktan sonra ameliyat sonrası kanamanın kontrol edildiğini ve hiçbir hastanın hastaneye yatırılması veya transfüzyon gerekmediğini kaydetti (91).

Shin Yu Lu ve ark. yaptıkları çalışmada varfarin rejimi devam ederken dış çekimi yapılan hastalarda dış çekimi sonrası meydana gelen hemorajinin hastanın genel sağlığını tehlikeye atacak miktarda olmadığını belirtilmiştir. Bu hastaların lokal hemostatik ajanlar ve önlemler ile tedavi edilebileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada Shin Yu Lu ve ark. varfarin kullanan hastalarda INR değeri terapötik aralıklarda ise ilaç rejimine ara verilmemesi gerektiğini, kanama komplikasyonuna sebep olacak bir koagülopati durumu veya karaciğer yetmezliği yoksa ve INR 4 'ün altında ise kontrolsüz kanamaya neden olabilen oral cerrahi dışında işlemlerin güvenli bir şekilde gerçekleştirileceğini belirtmiştir (92). Araştırmamızda, varfarin kullanan toplam hasta sayısı 52 olup hastaların INR değerleri işlem öncesi ortalama 2.02 ± 0.46 'dır. Hastaların tümünün INR değeri 4 'ün altındadır. Gelen konsültasyon sonuçlarına göre tüm oral cerrahi işlemler ve dış çekimleri dahil 3 hasta hariç (INR <1,5-2) tüm hastaların varfarin dozunun işlemden 3 gün önce kesilip yerine düşük molekül ağırlıklı heparin ile değiştirildiği ve işlem sonrası INR kontrolü yapılarak varfarin dozuna devam edilmesi uygun görülmüş olup çalışmaların aksine tutum sergilenmiştir.

Arkedian ve ark. , düşük doz ASA tedavisi alan işlem öncesi rejimin devam ettiği 19 hasta ve cerrahi girişimden 7 gün öncesinde ilaç rejiminin kesildiği 20 tane hastada, yaptıkları çalışmalarında düzenli düşük doz aspirin tedavisi almanın dış

çekimi için sorun teşkil etmediğini, ASA kesildiğinde tromboembolizm, serebrovasküler olay veya miyokard enfarktüsü riski arttığı için rejime devam edilmesi gerektiğini önermiştir (93).

Madan ve ark., uzun dönem düşük doz ASA tedavisi altında olan 51 hastaya yapılan minör oral cerrahi işlem öncesi kanama zamanı ve trombosit miktarının değerlendirildiği çalışmalarında, ASA'nin kanama zamanına etkisinin olmadığını ve antitrombotik ilaca bağlı operasyon sonrası hemorajinin meydana gelmediğini bildirilmiştir (94). Çalışmamızda antitrombotik olarak sadece ASA kullanan 91 hastanın tümü düşük doz ASA kullanmakta olup bu hastaların 43 tanesinin işlem öncesi rejimine devam edildiği gözlenmiştir. ASA kullanan hastaların rejim devamına karar verilmesinde kardiyak risk derecesinin etkili olduğu ve yüksek riskli hastalarda rejime devam edilip orta ve düşük risk grubundaki hastaların ilaç kesilmeden cerrahi işlemin yapılmasının uygun olduğu konsültan hekimler tarafından belirtilmiştir.

Oral cerrahi işlem yapılacak ve ikili antitrombositer tedavi altında olan hastalarda kontrol edilemeyen kanama olduğuna dair tek bir rapor bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu gibi durumlarda antiplatelet ilacı kesmeye dair bir gösterge yoktur. Kanama genellikle lokal önlemlerle kontrol edilebilir. Oral ve maksillofasiyal perioperatif dönem boyunca aspirine devam etmenin güvenli olduğu düşünülmektedir. Aspirin tedavisi, serebrovasküler kaza, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü veya koroner revaskülarizasyondan sonra sekonder koruma için reçete edildiğinde minör oral cerrahi işlem için değiştirilmemeli veya durdurulmamalıdır (95).

Oral cerrahi işlemlerden önce klopidoğrel veya dipiridamol monoterapisi durdurulmamalı veya değiştirilmemelidir. Klopidoğrel, küçük oral cerrahi prosedürden önce doğru dozda devam ettirilmelidir. ASA gibi klopidoğrel de fazla kanamaya sebep olmadığı ve meydana gelen kanamanın lokal hemostatik yöntemlerle durdurulabileceği belirtilmiştir, ancak kardiyak riski düşük olan ve hemostaz sağlandıktan sonra ameliyattan sonraki sabah ilaca tekrar başlanması önerilen stentsiz hastalarda klopidoğrel ameliyattan yedi gün önce durdurulabilir (82, 96). Çalışmamızda ikili tedavi gören hasta sayısı 60'tır. İkili tedavi altındaki bu hastaların 50 tanesinde(%79.4) rejim değişikliği yapılmış olup antitrombotiklerden sadece bir tanesine 5 ila 7 gün ara verilebileceği önerilmiştir ve 10 hastanın ilaç rejiminin devam edilmesine karar verilmiştir. Rejim devamı önerilen hastaların tamamı kardiyak açıdan

yüksek risk grubunda bulunmakta olup, önerilen rejim düzenlemeleri literatürle benzer bulunmuştur.

Direkt trombin inhibitörleri (DTI) ve faktör Xa inhibitörleri dahil olmak üzere yeni antikoagülanların kullanımı, varfarininki kadar kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir, ancak bazı çalışmalara göre bu tür ilaçların basit diş çekimi için kesilmesi gerekli görülmemektedir (97). YNOAK kullanımı ile ilgili oral cerrahi işlem öncesinde ve sonrasında uygulanması gereken prosedürleri belirten klinik çalışmalar diğer antikoagülanlara göre daha az ve yetersizdir. Literatüre bakıldığında, YNOAK rejimine ara verilmeden yapılan diş çekimi ve oral cerrahi girişimler sonrasında meydana gelebilecek hemorajinin değerlendirilmesine ilişkin yeterli sayıda klinik çalışma bulunmadığı görülmüştür. YNOAK kullanan hastalarda varfarin kullanan hastalara göre oral cerrahi sonrası postoperatif daha az hemoraji miktarı ve komplikasyon belirlenmiştir (97). John ve ark. YNOAK kullanımının Amerika ve Avrupa'da artış göstermesine rağmen bu konuda yeterince çalışma yapılmadığını belirtmişlerdir. Çalışmalarında YNOAK' nın normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda kesilmesine gerek olmadığı, postoperatif hemoraji için lokal hemostatik ajanların ve yöntemlerin yapılabileceği, hemoraji riskinin yüksek olduğu ileri cerrahi operasyonlar yapılacaksa YNOAK' nın işlemden 24 saat önce kesilmesi gerektiğini ve belirtilen bu sürecin hastanın böbrek fonksiyonlarında bozukluk olduğu veya hemostaz mekanizmasının düzgün işlenmediği düşünülen durumlarda arttırılabileceği belirtilmiştir(98). Çalışmamızda 32 hasta YNOAK kullanmaktadır. Bu hastaların konsültasyon sonuçlarının hiçbirinde yetersiz böbrek fonksiyonları ile ilgili bir bilgiye verilmemiştir. Çalışmamızda 23 hastada Apiksaban, 4 hastada Dabigatran ve 10 hastada da Rivaroksaban kullanılmaktadır. Apiksaban kullanan hastaların 21' inin ilacı 24-36 saat önce kesilmesi önerilmiş olup 1 tanesinin rejimi DMAH ile değiştirilmiş ve bir tane hastanın da rejimine devam edilmiştir. Dabigatran kullanan hastaların tümünün ilacı işlemden 12-24 saat önce kesilmiştir. Rivaroksaban kullanan hastaların da tümüne işlemden 24-36 saat önce ara verilmesi önerilmiştir.YNOAK kullanan hastaların %83,8'inde(n=31) AF endikasyonu bulunmaktadır. Çalışmamızda yer alan YNOAK kullanan hastaların rejim değişikliğinin süresi literatürle benzerlik göstermektedir.

6. SONUÇ

- Konsültasyona gönderilen hastalarda cinsiyet dağılımına bakıldığında %61 (183 hasta) oranla erkek hasta sayısının daha fazla olduğu görülmüştür.

- Yüksek risk grubunun yaş cinsiyet ve kullanılan ilaçla ilişkisi vardır bu hastaların tespit edilmesi önemlidir.

- CABG(Koroner anjiyografi ve by pass) endikasyonu sebebiyle antitrombotik-antikoagülan kullanan hastalar genel olarak kardiyak açıdan orta-yüksek risk grubundadır. Bu hastaların oral cerrahi öncesi konsülte edilmesi uygulamayı yapacak hekimlerin kanama komplikasyonları riskini değerlendirmesi açısından faydalı olacağı gibi hastaların da trombo emboli risklerinin düşürülmesi açısından yararlı olacaktır.

-Varfarin kullanan hastaların konsültasyon sonuçlarında, cevap veren hekimlerin uygulamalarının literatürle çatışan noktaları tespit edilmiştir. Hekimlerin antikoagülan rejim düzenlemelerini literatür ve güncel bilgiler ışığında planlaması gerekmektedir.

- Yeni nesil antikoagülan veya tek başına ASA ya da Klopidoğrel kullanan hastaların kanama riski düşüktür ve işlem öncesi rejime ara verilmesine gerek yoktur.

- Kombine tedavi alan hastaların anamnezi dikkatli ve ayrıntılı bir şekilde alınmalı ve hangi endikasyona bağlı olarak kombine tedaviye başlandığı irdelenmelidir. Çalışmamızda bu hastaların genel olarak orta ve yüksek risk grubunda olduğu tespit edilmiştir.

Antitrombotik ve antikoagülan kullanan hastalarda oral cerrahi tedavi öncesi kullanılan ilaçlar açısından düzenleme ya da değerlendirme yapılması bilimsel kanıtlardan yola çıkılarak oluşturulan kılavuzlarla olmaktadır. Otoritelerce hazırlanan kılavuzların hekimler tarafından takip edilmesi gereklidir. Hekimlerin güncelleme yapılan kılavuzları ve gelişmeleri yakından takip etmeleri ve hastaların tedavi protokollerinde bu güncel yaklaşımları uygulamaları olası kanama komplikasyonu riskini azaltılması ve tedavilerin standartlaştırılması için son derece önemlidir.

Çalışmamıza göre oral cerrahi prosedürler öncesinde yüksek kanama riskinin olduğu durumlar dışında antikoagülan-antitrombotik ilaç rejiminin kesilmesine gerek

olmadığı düşünölmektedir. Konsöltan hekimlerin ilaç rejimlerinde farklı protokol uygulamaları cerrahi işlem yapacak hekimlerde kafa karışıklığına sebep olmaktadır bu nedenle tedavilerin standartlaştırılması oldukça önemlidir. Bu bağlamda literatüre katkı sağlaması amacıyla çalışmamıza benzer daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKÇA

1. Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. J of Oral Sci. 2007;49(4):253-8.
2. Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. JADA . 2003;134(11):1492-7.
3. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol. 2002;94(1):57-64.
4. Lockhart P, Gibson J, Pond S, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. British Dent. J. 2003;195(8):439-45.
5. Ramsey PG, Curtis JR, Paauw DS, Wenrich MD. History-taking and preventive medicine skills among primary care physicians: an assessment using standardized patients. Am. J. Med. 1998;104(2):152-8.
6. Woods CD. Self-reported mental illness in a dental school clinic population. J. Dent. Educ. 2003;67(5):500-4.
7. Greenberg M, Glick M. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment. DeRossi SS, Garfunkel A, Greenberg MS Hematologic Diseases 10th ed Hamilton: BC Decker. 2003:429-53.
8. Chambers I, Scully C. Medical information from referral letters. Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol. 1987;64(6):674-6.
9. Gruene S. Anamnesis and clinical examination. Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946). 2015;141(1):24-7.
10. Şahinoğlu PELİN S. Tıp Evrimi Açısından ve Psikiyatri Özelinde Konsültasyon Kurumu. Klin. Psikiyatr. Derg. 2000;3(2):117-25.
11. Brown RS, Farquharson AA, Pallasch TM. Medical consultations for medically complex dental patients. CDA. 2007;35(5):343.
12. Greenberg MS, Glick M, Ship JA. Burket's oral med. : diagnosis and treatment: Bc Decker Hamilton; 2003.
13. Little J, Miller C, Rhodus N. Dental management of the medically compromised patient 6th ed. Missouri: Mosby. 2002:387-9.
14. Singer PA. Recent advances-Medical ethics. British Med.J. 2000;321(7256):282-5.

15. Dietrich T, Webb I, Stenhouse L, Pattni A, Ready D, Wanyonyi K, et al. Evidence summary: the relationship between oral and cardiovascular disease. *British Dent. J.* 2017;222(5):381-5.
16. Organization WH. Cardiovascular diseases. Fact sheet 317. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html. 2007.
17. KÜÇÜK UDFÇU. Dahili tıp bilimleri ve teletıp uygulamaları Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) özelinden genele. TELETIP.87.
18. Steinhauer T, Bsoul SA, Terezhalmay GT. Risk stratification and dental management of the patient with cardiovascular diseases. Part I: Etiology, epidemiology, and principles of medical management. *Quintessence Int.* 2005;36(2):119-37.
19. Chobanian A. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. national heart, lung, and blood institute. *J of Hypertens.* 2003;42:1206-52.
20. Cruz Pamplona M, Jiménez Soriano Y, Sarrión Pérez MG. Dental considerations in patients with heart disease. 2011.
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248.
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J. Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64.
23. Anderson JL, Morrow DA. Acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(21):2053-64.
24. Silvestre F, Miralles-Jorda L, Tamarit C, Gascon R. Dental management of the patient with ischemic heart disease: an update. *Medicina Oral: Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal.* 2002;7(3):222-30.

25. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama*. 1998;279(18):1477-82.
26. Samulak-Zielińska R, Dembowska E, Lizakowski P. Dental treatment of post-myocardial infarction patients: A review of the literature. *Dent. Med. Probl.* 2019;56(3):291-8.
27. Chaudhry S, Jaiswal R, Sachdeva S. Dental considerations in cardiovascular patients: A practical perspective. *Indian Heart J.* 2016;68(4):572-5.
28. Miloro M, Ghali G, Larsen PE, Waite PD. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*: Springer; 2004.
29. Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, Espín-Gálvez F. Hospital dental practice in special patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2014;19(2):e163.
30. Muzyka BC. Atrial fibrillation and its relationship to dental care. *JADA*. 1999;130(7):1080-5.
31. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *J of Thromb. and haemostha*. 2017;117(02):209-18.
32. Potpara TS, Lip GY. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog. Cardiovasc. Dis.* . 2015;58(2):177-94.
33. Truong T, Koh Y, Yosufi R, Marangou J, Slack-Smith L, Katzenellenbogen J. Understanding valvular heart disease in the dental setting. *Aust. Dent. J* . 2021;66(3):254-61.
34. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt D, Solomon SD, et al. *Braunwald's Heart Disease-E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine*: Elsevier Health Sciences; 2021.
35. Flemming KD, Brown Jr RD, Petty GW, Huston III J, Kallmes DF, Piepgras DG, editors. *Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction*. Mayo Clinic Proceedings; 2004: Elsevier.
36. Kulkarni R. Alternative and topical approaches to treating the massively bleeding patient. *Clin Adv Hematol Oncol. : H&O*. 2004;2(7):428-31.
37. Moake J. Overview of hemostasis. *The Merck manual professional edition*, publisher. 2013.
38. Abbas AK, Fausto N, Robbins SL. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*: Elsevier Saunders; 2005.

39. Periyah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. *Int. J. Hematol. -Oncol.* 2017;11(4):319.
40. IuA B, Starkov I, Khanin M. Mathematical models in hemostasis physiology. *Izvestiia Akademii nauk Serii Biologicheskaja.* 1999(1):59-66.
41. Pallister C, Watson M. *Haematology*: Butterworth-Heinemann; 1999.
42. Green D. Coagulation cascade. *Hemodialysis International.* 2006;10(S2):S2-S4.
43. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2003;16(1):17-20.
44. Hoffman M, MENG ZH, ROBERTS HR, MONROE DM. Rethinking the coagulation cascade. *Japanese J. Thromb. Haemost.* 2005;16(1):70-81.
45. Jover Cerveró A, Poveda Roda R, Bagán JV, Jiménez Soriano Y. Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2007;12(5):380-7.
46. Baker WL, Marrs JC, Davis LE, Nutescu EA, Rowe AS, Ryan M, et al. Key articles and guidelines in the acute management and secondary prevention of ischemic stroke. *Pharmacotherapy: J of Hum. Pharma. and Drug Ther.* 2013;33(6):e115-e42.
47. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging anticoagulation: primum non nocere. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(12):1392-403.
48. Howland RD, Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology*: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2006.
49. Kayaalp O. *Tıbbi farmakoloji*: Hacettepe-Taş; 1996.
50. Bick RL. Current concepts of thrombosis: Prevalent trends for diagnosis and management. *Med. Clin. North Am.* 1998;82(3).
51. Napeñas JJ, Oost FC, DeGroot A, Loven B, Hong CH, Brennan MT, et al. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral radiolog.* 2013;115(4):491-9.
52. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *J. Thromb. Haemost.* 2010;104(07):49-60.
53. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3(3):514-21.

54. Weinz C, Buetehorn U, Daehler H-P, Kohlsdorfer C, Pleiss U, Sandmann S, et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—in rats and dogs. *Xenobiotica*. 2005;35(9):891-910.
55. Committee AS, Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119(22):2877-85.
56. Dunn CJ, Goa KL. Fibrin sealant. *Drugs*. 1999;58(5):863-86.
57. Recinos G, Inaba K, Dubose J, Demetriades D, Rhee P. Local and systemic hemostatics in trauma: a review. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2008;14(3):175.
58. İşler SC, Demircan S, Çakarar S, Çebi Z, Keskin C, Soluk M, et al. Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper® on early bone healing. *J. Appl. Oral Sci.* . 2010;18:409-14.
59. Uğur A, Sarac N, Cankal DA, Özle M. The antioxidant and antimutagenic activities of Ankaferd blood stopper, a natural hemostatic agent used in dentistry. *Turk. J. Med. Sci*. 2016;46(3):657-63.
60. McCormack PL. Tranexamic acid. *Drugs*. 2012;72(5):585-617.
61. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.*. 2012;172(3):209-16.
62. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *J of Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
63. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin–oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch. Intern. Med*. 2007;167(2):117-24.
64. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.

65. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(3):1449-68.
66. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):429S-56S.
67. Devani P, Lavery K, Howell C. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36(2):107-11.
68. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch. Intern. Med.*. 1998;158(15):1610-6.
69. Evans I, Sayers M, Gibbons A, Price G, Snooks H, Sugar A. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002;40(3):248-52.
70. Kearon C, editor Management of anticoagulation in patients who require invasive procedures. *Seminars in vascular medicine*; 2003: Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
71. Dodson TB. Strategies for managing anticoagulated patients requiring dental extractions: an exercise in evidence-based clinical practice. *J Mass Dent Soc* 2002;50(4):44-50.
72. Gibbons A, Sugar A. Evidence for continuing warfarin during dental extractions. *Br. Dent. J.*. 2003;194(2):65.
73. Weltman NJ, Al-Attar Y, Cheung J, Duncan D, Katchky A, Azarpazhooh A, et al. Management of dental extractions in patients taking warfarin as anticoagulant treatment: a systematic review. *J Can Dent Assoc*. 2015;81:f20.
74. Napeñas JJ, Hong CH, Brennan MT, Furney SL, Fox PC, Lockhart PB. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *J Am Dent Assoc* 2009;140(6):690-5.
75. Ageno W, Gallus A, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek E, Palareti G. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e44S-88S.
76. Collet J-P, Himbert D, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int. J. Cardiol*. 2000;76(2):257-8.

77. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):456-9.
78. Kałuza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35(5):1288-94.
79. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006;113(24):2803-9.
80. Grines CL, Bonow RO, Casey Jr DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115(6):813-8.
81. Webster K, Wilde J. Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2000;38(2):124-6.
82. Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA. Antithrombotic agents: implications in dentistry. *Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol.* 2002;93(5):544-51.
83. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol.* 2007;103:S45. e1-S. e11.
84. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(8):901-8.
85. Aldridge E, Cunningham LL. Current thoughts on treatment of patients receiving anticoagulation therapy. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010;68(11):2879-87.
86. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. 2009.

87. Beirne OR. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.*. 2005;63(4):540-5.
88. Perry D, Noakes T, Helliwell P. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br. Dent. J.* 2007;203(7):389-93.
89. Lippert S, Gutschik E. Views of cardiac-valve prosthesis patients and their dentists on anticoagulation therapy. *Europ. J of Oral Sci.* 1994;102(3):168-71.
90. 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 Radiol.*. 1999;88(2):137-40.
91. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli G, Girolami A. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood coagulation & fibrinolysis.* 2003;14(1):27-30.
92. Lu S-Y, Tsai C-Y, Lu S-N, Lin L-H. Is alteration of warfarin regimen necessary before dental extractions in Taiwanese patients? Results of a retrospective cohort study. *J. Dent. Sci.*. 2015;10(4):352-8.
93. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc.* 2000;131(3):331-5.
94. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan A. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J. Oral Maxillofac. Surg.*. 2005;63(9):1262-5.
95. Mahmood H, Siddique I, McKechnie A. Antiplatelet drugs: a review of pharmacology and the perioperative management of patients in oral and maxillofacial surgery. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2020;102(1):9-13.
96. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2008;133(6):299S-339S.
97. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol.* 2012;113(4):431-41.
98. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(12):1139-51.

8. EKLER

Ek 1. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA / HASTA YAKINI İÇİN)
--

Sayın

Sizi Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesin’de yürütülen **“Antitrombotik Ve Antikoagülan İlaç Kullanan Hastaların Konsültasyon Sonuçlarının Oral Cerrahi Öncesi Değerlendirilmesi”** başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izlemenizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmayı devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde, siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırmanın yürütücüleri, Etik Kurul Üyeleri, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin bu araştırmadaki tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebileceklerdir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Araştırmanın Amacı:

Çalışmamızın amacı çeşitli sebeplerle antikoagülan ve antitrombotik ilaç kullanan hastalar için oral cerrahi işlem öncesi yazılan konsültasyonlarla ilişkili verileri sunmak ve bu bireylerin oral cerrahi işlem sırasındaki risk durumlarını incelemektir.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Kardiyoloji tarafından cevap yazılan konsültasyon sonuçlarının bir kopyası alınacaktır. Konsültasyon sonuçlarında elde edilen veriler araştırmada kullanılacaktır.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Araştırmanın Süresi: 5 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 300

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(HASTA / HASTA YAKINI İÇİN)

Çalışmaya Katılan Araştırmacılar:

- Dr.Öğr. Üyesi Uğur GÜLŞEN

- Arş. Gör. Nazlı YETİK

-

İletişim Kurulacak Kişi(ler):

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmeniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için günün 24 saatindenolu telefonda Arş. Gör. Nazlı YETİK 'e ulaşabilirsiniz.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz ve/veya ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

“[.....] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.); (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(HASTA / HASTA YAKINI İÇİN)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Biyolojik materyallerimin analizlerinin yurtdışında yapılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): / /

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): / /

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı: Arş. Gör. Nazlı YETİK

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı: Arş. Gör. Nazlı YETİK

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.

Ek 2. Konsültasyon Örneđi

 T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Ağız Dış ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı
KONSÜLTASYON FORMU

Konsültasyon İstenen Bölüm: KARDİYOLOJİ

KLINİĞİMİZE BAŞVURAN HASTADAN ALINAN ANAMNEZDE 5 YIL ÖNCE KARDİOVASKÜLER OPERASYON GEÇİRDİĞİ VE PLAVİX75MG,CORASPIN 100MG KULLANDIĞI ÖĞRENİLMİŞTİR. HASTAYA ADRENALİNLİ LOKAL ANESTEZİ ALTINDA (ARTİKAIN HCL) YÜKSEK KANAMA RİSKLİ DİŞ ÇEKİMLERİ PLANLANMAKTADIR. HASTANIN DURUMUNUN İŞLEME UYGUNLUĞUNUN TARAFINIZCA DEĞERLENDİRİLMESİ İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI İÇİN EK ÖNERİLERİNİZİ RİCA EDERİM.

ARŞ. GÖR. [Redacted]
Ağız Dış ve Çene CERRAHİSİ A.B.

Şöhrü M. [Redacted]

Şöhrü M. [Redacted]
2. Plavix kullanırken kardiyal testler altında kardiyal denetimle diş çekim, anestezi yapılabilir.
Şöhrü [Redacted]

**T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 29/12/2021
TOPLANTI NO : 2021/25

KARARLAR :

3- Dış Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Uğur GÜLŞEN'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Antitrombotik ve Antikoagülan İlaç Kullanan Hastaların Konsültasyon Sonuçlarının Oral Cerrahi Öncesi Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Gübnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Zonguldak TED Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - 07060000251 - ZONGULDAK
Tel: 0 372 281 32 40 Fax: 0 372 281 02 45

Ek 4. İntihal Beyan Formu

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında yürütülen “Antitrombotik Ve Antikoagülan İlaç Kullanan Hastaların Konsültasyon Sonuçlarının Oral Cerrahi Öncesi Değerlendirilmesi” başlıklı tez için akademik intihal engelleme programında yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdadır.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Arş. Gör. Nazlı YETİK



Dr. Öğr. Üyesi Uğur GÜLŞEN



BENZERLİK ORANLARI: %10

Ek 5. İntihal Tespit Programı Çıktısı

Antitrombotik Ve Antikoagölan İlaç Kullanan Hastaların Konsültasyon Sonuçlarının Oral Cerrahi Öncesi Değerlendirilmesi

ORJİNALLIK RAPORU

% 10	% 9	% 2	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%5
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
3	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	%1
4	books.akademisyen.net İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	www.turkailehekderg.org İnternet Kaynağı	<%1
8	kanbilim.com İnternet Kaynağı	<%1

www.researchgate.net

Ek 6. Tez Yazım Değerlendirme Formu

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında yürütülen “Antitrombotik Ve Antikoagülan İlaç Kullanan Hastaların Konsültasyon Sonuçlarının Oral Cerrahi Öncesi Değerlendirilmesi” başlıklı ve uzmanlık öğrencisi Nazlı YETİK tarafından hazırlanan uzmanlık tezinde;

- ☒ DİŞ KAPAK SAYFASI
- ☒ İÇ KAPAK SAYFASI
- ☒ TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
- ☒ ÖNSÖZ SAYFASI
- ☒ TÜRKÇE ÖZET
- ☒ İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)
- ☒ İÇİNDEKİLER
- ☒ SİMGELER ve KISALTMALAR
- ☒ ŞEKİL DİZİNİ (Gerekli ise)
- ☒ TABLO DİZİNİ (Gerekli ise)
- ☒ GİRİŞ
- ☒ GENEL BİLGİLER
- ☒ GEREÇ ve YÖNTEM
- ☒ BULGULAR
- ☒ TARTIŞMA
- ☒ SONUÇLAR
- ☒ KAYNAKLAR
- ☒ EKLER (Etik kurul onayı vb.)
- ☒ ÖZGEÇMİŞ
- ☒ İNTİHAL RAPORU
- ☒ FORMATLA İLGİLİ DİĞER HUSUSLAR (Alt bölümler, Latince isimler, Ondalık ayraçlar, Metin içerisindeki göndermeler ve kaynak göstermeler, Alıntılar, Dipnotlar, Simgeler ve kısaltmalar vb.)

Tez yazım kılavuzunda belirtildiği gibi hazırlanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususlar tarafımdan kontrol edilmiştir.

Danışmanın Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Uğur GÜLŞEN

Tarih: 07.03.2023

İmza:

Kontrol Eden

Adı Soyadı: Prof. Dr. Erme Bodrumlu

Tarih: 07.03.2023

İmza:

9. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Nazlı YETİK

Doğum Yeri:

Doğum Tarihi:

Eğitim Durumu: Ahmet Kabaklı Fen Lisesi 2012

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 2018

E-posta: