



**ANTİKOAGÜLAN TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA
MİNÖR ORAL CERRAHİ PROSEDÜRLER**

**MINOR ORAL SURGICAL PROCEDURES IN PATIENTS
ON ANTICOAGULANT THERAPY**

Yrd. Doç. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA*

Prof. Dr. Ertunç DAYI*

Arş. Gör. Dt. Günay YAPICI*

Makale Kodu/Article code: 359
Makale Gönderilme tarihi: 21.07.2010
Kabul Tarihi: 23.12.2010

ÖZET

Antikoagülan ilaçlar arterial ve venöz tromboembolizmin profilaksisinde ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımı hem aşırı antikoagülasyon hem de yetersiz antitrombotik etkiyle ilişkili olan yan etkilerin minimize edilirken, istenilen teröpatik etkinin sağlanabilmesi için doğru monitörizasyonu ve doz ayarlamasını gerektirir. Bu durumun sağlanması özellikle hastalar diş çekimi gibi cerrahi girişime maruz kaldıkları zaman önemlidir. Sunduğumuz çalışmada antikoagülan kullanan hastaların minör oral cerrahi ile ilgili tedavisine yönelik bilimsel öneriler gözden geçirilmiştir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma basit diş çekimi gibi minör oral cerrahi girişimlerden önce international normalized ration (INR)'nin teröpatik aralıkta olması sağlandığı ve hemostaz için lokal önlemler alındığı müddetçe antikoagülan tedavisinin azaltılmamasını, ara verilmemesini veya heparin tedavisine değiştirilmemesini tavsiye etmektedir. Antikoagülasyon tedavisinde uygulanacak olan herhangi bir değişiklik, hastanın tedavisini yapan doktorla birlikte karar vererek gerçekleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Antikoagülan ilaç, oral cerrahi, intraoperatif kanama postoperatif kanama

ABSTRACT

Anticoagulant drugs are widely used for the prevention and management of arterial and venous thromboembolism. The handling of these drugs requires correct monitoring and dose adjustment to obtain the desired therapeutic effect while minimizing the adverse effects associated both with excessive anticoagulation and with insufficient antithrombotic action. This is particularly important when patients must be subjected to surgical procedures such as tooth extractions. In the present study, it was reviewed that scientific recommendations for the management of anticoagulated patients for minor oral surgery. In recent years, most studies do not recommend reducing or interrupting anticoagulation, or replacing it with heparin, prior to minor oral surgery procedures such as simple a tooth extraction - provided therapeutic international normalized ration (INR) levels are maintained, with emphasis on the application of local measures for haemostasis. Any changes in anticoagulant therapy must be undertaken in collaboration with the patient's prescribing physician.

Key words: Anticoagulant drug, oral surgery, intraoperative bleeding, postoperative bleeding.

* Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Erzurum



Antikoagülan ajanlar derin ven trombozu, akut pulmoner tromboembolizm, inme ve iskemik kalp hastalığı gibi tromboembolik hastalıkların profilaksisinde ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁻⁶ Antikoagülan tedaviyi düzenli olarak gören hastalar minör oral cerrahi girişimler için sıklıkla oral ve maksillofasial cerraha başvurmaktadırlar.⁷⁻¹⁰ Cerrah ise bu tür hastalarda antikoagülan tedavisine devam edilip edilmeyeceği, tedavinin modifiye edilip edilmeyeceği veya ara verilip verilmeyeceği sorusuyla karşı karşıya kalmaktadır.^{7,11-15} Bazı araştırmacılar, hemorajinin önlenmesi için dentoalveolar cerrahi uygulamalarından önce antikoagülasyon tedavisine ara verilmesini tavsiye etmektedirler.^{2,7,12,16,17} Hatta bazı hastalar ciddi kanamaların gelişebilme endişesiyle muayene, radyografi alınması gibi herhangi bir dental prosedürden önce bile antikoagülan tedavisine ara verilmesi için gönüllü olmaktadır.¹² Bununla birlikte birçok araştırmacı, lokal hemostatik önlemler altında minör dentoalveolar cerrahi girişimden önce, antikoagülan tedavisini değiştirmenin veya bu tedaviye kısa bir süre için bile olsa ara vermenin gereksiz olduğunu öne sürmektedir.^{4,16-23} Aslında, antikoagülan ilaç dozunun değiştirilmemesi cerrahi girişime bağlı kanama riskinin artmasına neden olurken, antikoagülan ilaç dozunun azaltılması ölümlü sonuçlanabilecek olan tromboembolizm riskini artıracaktır.^{7,24-27} Bu yüzden, cerrahi girişimi yapan cerrah ile hastanın düzenli antikoagülasyon tedavisini gerçekleştiren doktor, hayatı tehdit eden tromboembolizmle sonuçlanabilen antikoagülan tedavinin teröpatik faydalarının azaltılması ile gereksiz kanamanın önlenmesi arasında denge sağlayabilmelidirler.^{2,24,26}

Göz önünde bulundurulması gereken genel hususlar

Uzun süren intraoperatif ve postoperatif kanamalardan dolayı oral cerrahi uygulamalarında antikoagülan kullanımıyla ilgili problemler vardır. Çekim sonrası kanamaların yaklaşık %90'ı oral yumuşak dokuların operatif travması, kötü hasta kooperasyonu, çekim soketi veya operasyon bölgesinin emilmesi, dilin itilmesi, tükürükte ve oral mukozada bulunan ve fibrinolyze neden olabilen plasminojen aktivatörleri veya enflamasyon gibi diğer sebeplerden dolayı gelişmektedir.^{2,7,11} Ayrıca karaciğer hastalığı, kemik iliği değişiklikleri, anemi, malabsorbsiyon, böbrek hastalığı ve kontrolsüz hipertansiyon gibi altta

yatan hastalıkların kanamayı kolaylaştıracağı da göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,2,24} Profilaktik olarak tek dozda antibiyotik kullanımı, sınırlı oral cerrahi prosedürler için hastanın yeterli hemostazının sağlanmasına zarar vermemesine karşın, belli antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı K vitamini yetmezliğine ve kanama eğiliminin artmasına neden olmaktadır.^{7,11}

Klinisyenin antikoagülan kullanan hastalarda cerrahi tedavi planlaması yapmadan önce hastaların risk grubunu belirlemesi, bu hastaların hangi sebeple antikoagülan tedavi aldığını tespit etmesi, antikoagülan seviyesinin değerlendirilebilmesi için laboratuvar testlerini analiz edebilmesi, hem intraoperatif hem de postoperatif hemostaz için gerekli lokal hemostaz yöntemlerini iyi bilmesi, cerrahi tedavi planlamasını tartışmak ve antikoagülan tedaviyi değiştirme gereksinimini araştırmak için hastanın sorumlu hekimiyle konsültasyon yapması komplikasyon olasılığını en az seviyeye düşürecektir.¹²

Oral antikoagülanlar (OAK)

Bu grup ilaçlar ya 4 hidroksi-kumarin ya da 1,3-indanedion türevidir. İndanedion türevleri ağırlıklı olarak Avrupa'da, kumarin (warfarin) türevleri ise ülkemizde ve ABD'de kullanılmaktadır.^{5,24,28} Tromboembolik bozuklukların tedavi ve profilaksisinde kullanılan warfarin^{11,12} suda yüksek oranda çözünür, mideden ve gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen absorbe olur, plazma konsantrasyonu oral alımdan 60 ile 90 dakika sonra pik değerine ulaşır.^{2,11} Warfarin temel olarak karaciğerden metabolize edilir ve böbreklerden atılır.^{11,24} Yarılma ömrü 36 saat olan warfarinin kullanımına ara verildiğinde, ilacın uzamış etkisi ortaya çıkar.^{11,12,29}

FII, FVII, FIX, FX ve doğal antikoagülan proteinler olan protein C ve protein S, karaciğerde sentezlenmelerinden sonra işlevsel rol kazanmaları için K vitaminine gerek duyarlar. Bu aşamada indirgenmiş K vitamini, moleküllerin amino terminal kısımlarındaki glutamik asit residülerinin gama karboksilasyonunda bir ko-enzim olarak rol oynamaktadır. İndirgenmiş K vitamininin oluşumunu sağlayan enzimler ise, K vitamini epioksid redüktaz ve K vitamini redüktaz'dır. Warfarin bu enzimleri inhibe ederek indirgenmiş K vitamini oluşumunu azaltır. Buna bağlı olarak protrombin zamanı (PT) ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar.^{2,8,11,24,29}

Warfarin tedavisini izlemede en yaygın kullanılan laboratuvar testi, protrombin zamanıdır

(PTZ).^{2,5,20} Bu test faktör II, VI, IX, ve X aktivitesine duyarlıdır. PTZ'nın teröpatik aralığı kontrolün 1.5–2 katı arasında değişir. Test sonuçlarının kullanılan farklı tromboplastin kaynağına (insan beyni, tavşan beyni,vs) ve farklı enstrumanın tipine bağlı olarak değişebilmesi nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü 1983 yılında standardizasyonu sağlamak amacıyla, insan beyni tromboplastininden elde edilen uluslar arası bir referans tromboplastini geliştirmiş ve PTZ'nın INR (International normalized ratio – Uluslar arası normalize edilmiş oran) olarak tanımlanmasını önermiştir. INR, ölçülen PTZ / kontrol PTZ^{ISI} (ISI: International Sensivity Index) olarak hesaplanmaktadır.^{1,5,8,24,29}

ISI'nın insan beyni kaynaklı tromboplastin için standart değeri 1.0 dir. Bu indeksin kullanılması farklı laboratuvarlarda ölçülen INR'nin standardize edilmesine olanak tanımaktadır. Başka bir deyişle INR, PT seviyesini değerlendirmek için kullanılmaktadır;¹¹ normal koagülasyon parametrelerine sahip bir hastanın INR'si 1'dir.^{2,11,12,22} INR değeri hastanın sahip olduğu patolojiye bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Tablo 1). Doktor, hastanın oral antikoagülan ilaç dozunu güvenli bir şekilde değiştirmeden önce INR seviyesini bilmek zorundadır.¹²

Tablo 1. Antikoagülasyon tedavinin endikasyonları ve ideal teröpatik oranlar¹¹

Düşük yoğunluklu tedavi (INR 2.0–3.0 arası)
Venöz tromboembolizm profilaksisi (yüksek riskli cerrahi)
Venöz tromboembolizm tedavisi
Sistemik embolizmin önlenmesi
Organik kalp kapakları
Akut myokart infarktüsü
Atrial fibrilasyon
Kalp kapak hastalıkları
Yüksek yoğunluklu tedavi (INR 2.5–3.5 arası)
Protetik mekanik kalp kapakları
Tekrarlayan MI önlenmesi
Antifosfolipid antikorlarla birlikte seyreden trombozların tedavisi

Oral antikoagülanlarla diğer ilaçların etkileşimi

Aşağıda yer alan ilaçların kullanımı warfarinin etkisini artırabilir.

Antimikrobiyaller

Bunlar kotrimoksazol ve diğer sulfanomidler, quinolonlar, benzil penisilin, kloramfenikol, doksisisiklin, izoniyazid, neomisin, metranidazol, eritromisin, sefalosparinler, ampisilin, amoksisilin ilaveli klavulonik asiti içermektedir. Bununla birlikte, diğer antibiyotiklerin kullanımı kontrendike değildir. Eğer enfeksiyon varsa, elektif cerrahi girişim enfeksiyon antibiyotikle tedavi edilinceye ve akut enfeksiyon geçinceye kadar yapılmamalıdır. Acil durumlarda dikkatli hemostatik önlemler alınmalıdır.

Antifungaller

Cerrahi girişim uygulanan hastalarda azollerin (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol) ve griseofulvin kullanımı kanamayla sonuçlanır. Hatta topikal mikonazol jel bile ciddi problemlere yol açabilir.

Antiviraller

Saquinavir mesilat ve ritonavirle tedavi bu grupta yer almaktadır.

Analjezikler

Asprin ve diğer nonsteroid antienflamatuar ajanlar da platelet fonksiyonunu engellerler ve mide kanamasına neden olurlar. Parasetamolün (asetaminofen) aşırı ve uzun süreli kullanımı, warfarinin metabolizmasını inhibe ederek etkisini baskılayabilir. Haftada 6 tableten (325 mg) daha az alımların INR üzerinde çok az bir etkisi vardır. Bununla birlikte, günde 4 tablet olmak üzere bir hafta boyunca kullanım INR'yi önemli ölçüde etkilemektedir. Parasetamol, alındıktan 18 ile 48 saat sonra INR'yi etkileyecektir.^{2,7,15,29,30}

Heparin

Heparin molekül ağırlığı, antikoagülan aktivite ve farmakokinetik özellikleri ile heterojen bir yapı gösteren ve akut tromboembolik episodlar veya hospitalizasyon protokolü için sıklıkla kullanılan parenteral bir antikoagülandır.^{2,14,15} Subkutan veya intravenöz uygulanır.² Canlı dokulardan ve mast hücrelerinden elde edilen heparin, sülfat kökleri içeren idorinük asit ve D-glukozaminden oluşmuş bir polisakarittir. Bu nedenle, molekül ağırlığı ortalama olarak verilmektedir (3000–30.000 Da; ortalama 15.000 Da).³¹ Heparin standart (unfraksiyone heparin) veya düşük molekül ağırlıklı (fraksiyone heparin) olarak bulunmaktadır.² Heparin, antikoagülan etki sağlayabilmek için bir plazma faktörü olan antitrombin (AT)'e gereksinim duyar. Heparin, antitrombin-III' ün aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere

FIIa, FIXa, FXa ve FXIa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive eder. Böylece hem standart heparin hem de fraksiyone heparin antitrombin yoluyla FXa'yı inaktif eder.^{2,11,14,32} Doz ayarlaması aktif parsiyel tromboplastin zamanıyla (aPTT), daha yüksek dozlar gerektiğinde heparin düzeyinin protamin sülfat titrasyon testi ya da anti-faktör Xa testi ile yapılabilir.^{2,33,34} Tedavi öncesi (kontrol) ve bolustan 4–6 saat sonra aPTT değerine bakılır. aPTT değerinin kontrol değerine (45–75 saniye) göre 1.5 – 2.5 misline ulaşması sağlanmalıdır. Büyük dozlarda heparin kullanımı INR seviyesinin artmasına neden olabilir.^{2,3,14} INR de her 1 artış, aPTT'yi yaklaşık 16 saniye uzatmaktadır.^{14,35} Heparin tedavisine 5–7 gün devam edilmesi yeterlidir. Daha önce heparin alanlarda veya heparin tedavisinin genellikle beşinci gününden itibaren gelişebilen immüntrombostopeni yeni trombüslerin oluşumuna neden olabilir. Böyle bir tablo geliştiğinde, ilaç hemen kesilmelidir. Bu komplikasyonun olup olmadığını belirleyebilmek için düzenli trombosit sayımı yapılmalıdır.^{2,36}

Standart heparinin kan pıhtısı üzerindeki antikoagülasyon etkisi hemen başlar.² Heparinin yarı ömrü 60–90 dakika olduğundan aPTT, genellikle en geç 6 saat içinde normale döner. Kanamanın şiddetine göre ya daha düşük dozda heparin yeniden başlanır ya da alternatif tedavi verilir. İntrakranial kanama gibi yaşamı tehdit eden bir kanama söz konusu ise fibrinojen ve faktör VII içeren kriyopresipitat veya taze dondurulmuş plazma (genellikle iki ünite) ve heparin antidotu olan protamin sülfat (son 4–6 saatte kullanılan heparinin 100 ünitesi için 1 mg) uygulanır. Hipotansiyon, vazodilatasyon ve dispne ile kendini gösteren allerjik reaksiyonlara neden olabileceğinden protamin sülfat, 10–30 dakikada intravenöz ve yavaş olarak verilir.^{2,36}

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Günümüzde, heparinin depolimerizasyonu ile elde edilen ve ortalama 5000 Da molekül ağırlığına sahip olan düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), sağladıkları çeşitli avantajlar nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Nadroparin (Fraxiparine), Dalteparin (Fragmin), Enoxoparin (Clexane) ve Parnaparin (Fluxum)'in de içinde bulunduğu düşük molekül ağırlıklı heparinler,^{2,13,37,38} ternary kompleks oluşumu için yeterli sakkarit ünitesi (en az 18 sakkarit ünitesi olmalı) içermedikleri için trombin üzerine etkileri azdır.^{2,39} DMAH'lerin subkutan biyoyararlanımı %100

olup plazma proteinlerine daha az bağlandıkları için unfraksiyone heparin ile karşılaştırıldığında uygulanan doza göre yanıt ilişkisi daha belirgindir.^{2,14,39,40} Bu nedenle, DMAH'ler heparine göre kanama komplikasyonları açısından çok daha güvenli bir şekilde kullanılabilir. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3 ile 6 saat olup standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda postoperatif derin ven trombozunun profilaksisinde ve aPTT'nin monitörize edilmesinin gerekmediği durumlarda kullanılmaktadır.^{2,39} DMAH'ler standart heparine göre daha yüksek maliyeti olan ilaçlardır. Ancak uygulama için hospitalizasyona gerek olmaması nedeniyle, uygun şartlarda tedavi maliyetini düşürücü yönde etkileri ortaya çıkmaktadır. Buna karşın hospitalizasyondan kaçınılarak risk faktörlerinin yeterince araştırılmaması ve etiyolojinin aydınlatılmaması tedavinin başarısı ve komplikasyonlar yönünden olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir.^{40,41}

Antikoagülasyon tedavisi gören hastalarda cerrahi tedavi planlaması

INR ile kanama riski arasında güçlü bir ilişki vardır; INR > 4 olduğu zaman kanama riski daha fazla artar. Preoperatif ve postoperatif dönemde hastanın antikoagülasyon tedavisi belirlenirken cerrahi girişimde karşılaşılabilecek olan potansiyel kanama riskiyle tromboembolizm riski arasında denge kurulmaya çalışılır.²⁴ Antikoagülan kullanan hastaların tedavi planlaması mutlaka cerrahi prosedürün tipine, INR değerine ve karaciğer hastalığı, alkol tüketimi, antikoagülan kullanımının etkisini artıran ilaçların kullanımı, ileri seviyede gingivitisin varlığı, travmatik cerrahi girişim gibi diğer risk faktörlerinin varlığına bağlı olmalıdır.² Bu hastalarda kesin bir tedavi rejimi belirlenmemiş olmakla birlikte, genel olarak INR değeri 2- 4 arasında olan ve hemoraji için ilave bir risk faktörü bulunmayan hastalarda komplikasyonsuz 1–3 diş çekimi, biopsi alınması, subgingival scaling gibi minör cerrahi girişimlerin lokal veya topikal hemostatik önlemler altında antikoagülan tedavide değişiklik yapılmadan veya tedaviye ara verilmeden gerçekleştirilmesi tavsiye edilmektedir. Daha invaziv ve komplike dentoalveolar cerrahi girişimlerin uygulanacağı hastalarda antikoagülan tedavinin bu süreçteki uygulanma şekline karar verebilmek için sorumlu doktorla konsültasyon yapılması önerilmektedir.^{17,27,30,42-44} INR değeri 4'ten büyük olan ve diğer risk faktörleri bulunan hastalar ise



mutlaka hospitalize edilmelidir.^{2,11,22} Uzun süreden beri antikoagülasyon tedavisi gören ve INR seviyesi stabil olan hastalarda operasyondan 72 saat önce kontrol edilmelidir.³⁰ Dentoalveolar cerrahi girişimden sonra düşük kanama riski olan hastalar için antikoagülasyon teröpatik seviyenin altında devam ettirilebilir (INR = 2.0). Yüksek kanama riskli hastalar için antikoagülasyon subteröpatik seviyelerde devam ettirilmelidir (INR = 1.5). Buna göre, acenocumarol operasyondan 3-4 gün önce kesilmelidir (warfarin kullanımında 4-5 gün önce). Ertesi gün hastanın yüksek, orta veya düşük tromboembolizm riskine sahip olmasına göre sırasıyla teröpatik, orta veya profilaktik dozlarda düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlatılır. Bu ilaç rejimi operasyondan 12 saat öncesine kadar devam ettirilir ve operasyondan 12 saat sonra yeniden başlatılır.^{7,24} Mevcut tromboembolizm riskine bağlı olarak Amerikan Kalp Cemiyeti'ne göre farklı heparin tedavi rejimleri önermektedir; düşük tromboembolizm riskine sahip hastalarda gerekliyse 12 saatte bir subkutan DMAH uygulanacak şekilde oral antikoagülan ilaç kullanımı kesilebilir ve operasyondan sonra yeniden başlanılabilir. Genel olarak heparinlerin postoperatif 12 saatten önce yeniden başlanması tavsiye edilmez ve ilacın uygulanması kanamanın varlığında daha uzun süre için ertelenir.^{7,24} Orta derecede tromboembolizm riskine sahip hastalarda INR normal sınırlara düşene kadar cerrahi girişimden önce 3000 U DMAH'ın (her 12 saatte bir) subkutan olarak uygulanması, operasyondan 12 saat sonra tekrar başlanılan ilacın hastanın teröpatik antikoagülasyon seviyesine ulaşıncaya kadar, 4-5 gün boyunca OAK ile kombine bir şekilde uygulanması önerilmektedir.²⁴ Yüksek tromboembolizm riskine sahip hastalarda ise heparin dozu profilaktik dozdan ziyade teröpatik olmalıdır. Her 12 saatte bir 100 U DMAH subkutan uygulanır. Hastanın antikoagülasyon seviyesini devam ettirmenin önemli olduğu durumlarda, heparin tedavisi operasyondan 5 saat önce ara verilecek şekilde, hastanede 1300 U/saat IV infüzyonla uygulanır. Girişimden 12 saat sonra Heparin veya DMAH'ın profilaktik dozlarda tek başına veya OAK ile kombine bir şekilde, INR teröpatik seviyeye ulaşıncaya kadar uygulanmasına başlanılır.^{7,24} Protetik kalp kapakçığı olan hastalarda veya inme açısından multiple risk faktörlerine sahip olan atrial fibrilasyonlu hastalarda DMAH ile köprü tedavisi arterial tromboza karşı koruyucu olamayabilir. Arterial tromboembolizm

bakımından yüksek riske sahip olan bu tür hastalar için heparin rejimi önerilmektedir⁷ (Tablo 2, 3).

Tablo 2. Heparin dozunun ayarlanması (nomogram)¹⁴

Değişken	Heparin dozu
Hospitalizasyondan 1-2 gün önce warfarin kullanımına ara verilir.	aPTT, INR, CBC/platelet sayısı kontrol edilir.
Başlangıç heparin dozu	80 U/kg bolus, sonra 18 U/kg/saat infüzyon
aPTT < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 U/kg rebolus, sonra infüzyon hızı 4 U/kg/saat artırılır
aPTT 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 U/kg rebolus, sonra infüzyon hızı 2 U/kg/saat artırılır
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozunda değişiklik yapılmaz
aPTT 71-90 sn (2.3-3 x kontrol)	İnfüzyon hızı 2U/kg/saat azaltılır
aPTT >90sn (>3 x kontrol)	İnfüzyon bir saat için durdurulur, sonra infüzyon hızı 3U/kg/saat azaltılır

Tablo 3. Post-operatif warfarin tedavisinin düzenlenmesi¹⁴

Zaman	Tedavi Prosedürü
1.	Taban INR seviyesinin sağlanması. Operasyon gecesi 10 mg warfarin başlatılır. Eğer hasta yaşlıysa, kronik malnutrisyonu varsa, warfarini etkileyebilecek karaciğer hastalığı veya ilaç kullanımı söz konusuysa daha düşük doz kullanılır (2-5 mg).
2.	INR kontrol edilir. Eğer INR < 1.5 ise aynı doza devam edilir; Eğer INR > 1.5 ise daha düşük dozda devam edilir.
3.	INR kontrol edilir. Eğer INR < 1.5 ise ortalama dozdan daha yüksek oranda (> 5mg) verilmesi önerilmektedir. Eğer INR 1.5 ile 2.0 arasındaysa ortalama dozda (5 mg) verilmesi önerilmektedir. Eğer INR > 2.0 ise ortalama dozdan daha düşük oranda (< 5mg) verilmesi önerilmektedir.

İntraoperatif Önlemler

Bu hastalarda cerrahi girişimden önce oral hijyen eğitimi, detertraj, klorheksidin gargaralarının önerilmesi gibi yöntemlerle doku inflamasyonunun ve irritasyonunun hafifletilmesi intraoperatif ve postoperatif kanamanın azalmasına katkıda bulunacaktır.²⁴ Komplikasyon gelişme potansiyeli olan cerrahi girişimleri hemostazın sağlanabilmesinde daha fazla zaman kazanabilmek için sabah saatlerinde ve haftanın ilk iş gününde yapmak en iyi seçimdir. Etkili bir hemostaz için kontrendikasyon yoksa vazokonstriktör içeren lokal anestezi kullanılması, mümkün olduğunca rejyonel anestezi yerine intraligamenter anestezi tercih

edilmelidir. Zira, rejyonel anesteziye bağlı olarak maksillada meydana gelen hemorajiler hematoma neden olabilmektedir. İnferior alveolar sinirin blokajını sağlamak için yapılan rejyonel anesteziyle median pterygoid kas ve buksinatör kasın içine ilerleyebilen hemorajilere neden olabilmektedir. Hafifle orta derece arasında meydana gelen hemorajiler postoperatif trismus neden olurken, ciddi hemorajiler üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilmektedirler.^{2,3,22,25} İnferior alveolar sinir blokajının gerekli olduğu durumlarda ise enjeksiyonu INR'nin 3.0'ten küçük olması temin edildikten sonra, bir aspirasyon şırıngası kullanarak dikkatli bir şekilde gerçekleştirmek gerekir.³⁰ Mandibulada gerçekleştirilen zor diş çekimlerinde mukoperiostal flep kaldırıldığında potansiyel hemorajiden kaçınmak için alt molar bölgedeki lingual dokulara zarar verilmemelidir. Bu açıdan, alt 3. molar diş çekiminde bukkal yaklaşım daha güvenlidir. Operasyonda minimal düzeyde kemik kaldırılmalı ve mümkünse dişler kesilerek çıkartılmalıdır. Aşırı kanama nedeni olan postoperatif enfeksiyona neden olmamak için çekim bölgesi çok dikkatli bir şekilde kürete edilmelidir. Birden fazla diş çekilen vakalarda meydana gelen postoperatif kanama genellikle şiddetli periodontitisli olan dişin çekim soketinde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, çekim soketine veya operasyon bölgesine resorbe olabilen oksitlenmiş selüloz, kollojen, siyanoakrilat veya fibrin yapıştırıcı gibi antifibrinolitik ajanların yerleştirilmesinin pıhtı oluşmasına yardımcı olduğu rapor edilmiştir.^{7-10,12,22-25,30} Özellikle warfarine devam eden hastalar için operasyondan sonra 4 ile 5 gün boyunca günde 4 defa 2 şer dakika traneksamik asit veya aminokaproik asit (5%) gibi antifibrinolitik ajanlarla ağız gargarası yapılması tavsiye edilmektedir. Lokal kompresyon ve yara kenarlarının suturasyonu da hemostazın temin edilmesinde başvurulan yöntemler arasında yer almaktadır.^{2,7,10,30,40} Daha az plak barındırdığı için resorbe olabilen suturlar önerilmektedir.^{2,22} Bu önlemlerin yetersiz kaldığı durumlarda antikoagülasyon etki mutlaka baskılanmalıdır ve bu da K vitamininin verilmesiyle sağlanabilmektedir. İntravenöz uygulama oral uygulamadan daha hızlıdır ve 5–10 mg doz tavsiye edilmektedir. Ciddi kanama vakalarında protrombin kompleks konsantreleri veya taze dondurulmuş plazmanın kullanımı tavsiye edilmektedir.^{24,40} Kanama kontrol edildiği zaman hasta evine gönderilmeli ve herhangi bir kanama gelişme ihtimaline karşı kliniğin telefonu

verilmelidir. Yüksek kanama riskine sahip daha invaziv ve major oral cerrahi girişimler bu yönlendirmenin dışında kalabilir ve hematologla koordineli bir tedavi girişimi gerekir.^{2,7}

Postoperatif bakım

Cerrahi girişimden sonra dikkatli ağız bakımı temeldir. Hava yolu açıklığı mutlaka sağlanmalıdır. Şişlik, disfaji, ses kısıklığı ile kendini gösteren hematoma dikkat edilmelidir. Operasyondan sonra birçok hastaya ilk 7–10 gün boyunca kullanmaları için antifibrinolitik ağız gargaraları verilir. Postoperatif ağrı kontrolünde kısa süreli kullanım için plateletlerin fonksiyonunu etkilemeyen parasetamol tercih edilir. Alternatif olarak kodein veya siklooksijenaz inhibitörü tercih edilebilir.^{2,7} Postoperatif birkaç gün için sıvı ve yumuşak diyet alımı önerilir. Ayrıca, bu hastalarda postoperatif antibiyotik kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.⁷

Sonuç olarak basit tek diş çekimi, biopsi alınması gibi minör oral cerrahi girişimlerde INR teröpatik aralıkta (2–4) kaldığı ve lokal hemostatik önlemler alındığı takdirde antikoagülan tedavisinin ara verilmesine veya ilaç dozunun azaltılmasına gerek yoktur. Dentoalveolar cerrahi girişimlerde ise hastanın sahip olduğu tromboembolizm riskine bağlı olarak INR seviyesinin düzenlenmesiyle (INR teröpatik aralıkta), lokal hemostatik önlemler altında kısa bir süre için oral antikoagülan ilaçların yerine DMAH'ler kullanılabilir. Bununla birlikte, yapılacak olan tüm düzenlemeler hastanın tedavisini sürdüren doktor ile oral ve maksillofasiyal cerrah tarafından birlikte hazırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Plaza-Costa A, Garcia-Romero P, Poveda-Roda R, Bagan JV, Silvestre-Donat FJ, Cervero JA. A comparative study between INR and the determination of prothrombin time with the CoaguChek (r) portable coagulometer in the dental treatment of anticoagulated patients. *Med Oral* 2002; 7 (2): 130–5.
2. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94 (1): 57–64.
3. Cannon PD, Dharmar VT. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants--a



- controlled study. *Aust Dent J* 2003; 48 (2): 115–8.
4. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163 (8): 901–8.
 5. Troulis MJ, Head TW, Leclerc JR. Dental extractions in patients on an oral anticoagulant: a survey of practices in North America. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56 (8): 914–7.
 6. Çil BE, Türkbey B, Canyığıt M, Geyik S, Yavuz K. Karotis stentlemenin nadir bir komplikasyonu: spontan rektus kılıf hematomu ve endovasküler tedavisi *Diagn Interv Radiol* 2007; 13: 46–48.
 7. Beirne OR. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63 (4): 540–5.
 8. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88 (2): 137–40.
 9. Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61 (12): 1405–9.
 10. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30 (6): 518–21.
 11. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103 (suppl): E1–11.
 12. Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134 (11): 1492–7.
 13. Todd DW, Roman A. Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59 (9): 1090–2.
 14. Mehra P, Cottrell DA, Bestgen SC, Booth DF. Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58 (2): 198–202.
 15. Johnson-Leong C, Rada RE. The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc* 2002; 133 (8): 1083–7.
 16. Pavsek V, Bigl P. Stomatological treatment of patients with artificial heart valves: coagulation control and antibiotic cover. *Int Dent J* 1993; 43 (1): 59–61
 17. 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 Coagul Fibrinolysis* 2003; 14 (1): 27–30.
 18. Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92 (3): 257–9.
 19. Askey JM, Cherry CB. Dental extraction during dicumarol therapy. *Calif Med* 1956; 84 (1): 16–17.
 20. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci PM. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104 (1): E18–21.
 21. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998;158 (15): 1610–6.
 22. Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci* 2007; 49 (4): 253–8.
 23. Bodner L, Weinstein JM, Baumgarten AK. Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86 (4): 421–4.
 24. Jiménez Y, Poveda R, Gavalda C, Margaix M, Sarrión G. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental



- extractions and surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13 (3): E176–9.
25. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40 (3): 248–52.
 26. Della Valle A, Sammartino G, Marenzi G, Tia M, Espedito di Lauro A, Ferrari F, Lo Muzio L. Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: use of platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(11): 1275–8.
 27. Campbell JH, Alvarado F, Murray RA. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58 (2): 131–5.
 28. Uras F, Uras AR. Protrombinin dünü-bugünü. IV. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi Kitabı, May Matbaacılık Ltd; İstanbul: 2003. p. 85–95.
 29. Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45 (6): 463–6.
 30. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS. British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007; 13; 203 (7): 389–93.
 31. Linhardt RJ, Günay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (3): 5–16
 32. Weitz J. Low-molecular weight heparins. *N Eng J Med* 1997; 337 (10): 688–99.
 33. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecularweight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (suppl 3): 188–203.
 34. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (suppl 3): 401- 428.
 35. Kearon C, Johnston M, Moffat K, McGinnis J, Ginsberg JS. Effect of warfarin on activated partial thromboplastin time in patients receiving heparin *Arch Intern Med* 1998; 158 (10):1140–1143.
 36. Hull RD, Pineo GF. Current concepts of anticoagulation therapy. *Clinics in Chest Medicine* 1995; 16 (2): 269–280.
 37. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2000; 21: 1301–1336.
 38. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? *Semin Thromb Hemost* 1996; 22 (Suppl 1): 77–91.
 39. European Pharmacopeia Commision. *Pharmeuropa* 1991; 3: 161–165.
 40. Badak Mİ, Kurtoğlu T, Özkisacık EA, Boğa M, Gürcün U, Sirek N, Köseoğlu K, Dişçigil B. Derin ven trombozunda standart heparin tedavisi sonuçlarımız ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 6 (2): 19 – 22.
 41. Bloomer CR. Excessive hemorrhage after dental extractions using low-molecular-weight heparin (Lovenox) anticoagulation therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62 (1): 101–3.
 42. 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.
 43. Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61 (12): 1432–5.
 44. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66 (1): 51–7.

Yazışma Adresi

Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA
Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,
Erzurum
Telefon: 0442-2311849
Faks: 0442-2360945
E-mail: gokselsimsek@yahoo.com

