

Dişhekimliği Pratiğinde Antitrombotik ve Antikoagülan İlaç Kullanan Hastalara Yaklaşım

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM



ISBN: 978-605-81116-1-5

1. Baskı



Görsel, Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

Büşra Koçak



Baskı

Black Swan Publishing House

Tel: 0 312 341 04 00



Telif Hakkı

Türk Dişhekimleri Birliği'nin yayınıdır.

Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türk Dişhekimleri Birliği'ne aittir.

Önceden izin alınmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.



Türk Dişhekimleri Birliği

Kızılırmak Mah. 1446. Cad.

Alternatif İş Merkezi No:12/38

06530 Çukurambar,

Çankaya/ANKARA

Telefon : 0 312 435 93 94

Faks : 0 312 430 29 59

E-mail : tdb@tdb.org.tr

1. ANTİTROMBOTİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR
2. ANTİKOAGÜLAN/ANTİTROMBOTİK İLAÇ KULLANIMI GEREKTİREBİLECEK DURUMLAR
3. PIHTILAŞMA
4. ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI
 - 4.1. Standart Heparin
 - 4.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler
 - 4.3. Fondaparinux
 - 4.4. K Vitamini Antagonistleri
 - 4.5. Yeni Oral Antikoagülanlar
 - 4.5.1 Rivaroksaban
 - 4.5.2 Dabigatran
 - 4.5.3 Apiksaban
 - 4.5.4 Edoksaban
5. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ
6. PIHTILAŞMA TESTLERİ
 - 6.1. Trombosit Sayısı
 - 6.2. Protrombin Zamanı (PT)
 - 6.3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT)
 - 6.4. Tromboplastin Zamanı (TT)
 - 6.5. Kanama Zamanı
7. KANAMA RİSKİ OLAN HASTALAR
 - 7.1. Antikoagülan/Antitrombotik Kullanan Hastanın Kanama Riskinin Değerlendirilmesi
 - 7.2. Diğer Medikal Durumlarla İlişkili Kanama Riskinin Değerlendirilmesi
8. DİŞ HEKİMLİĞİNDE ANTİKOAGÜLAN/ANTİTROMBOTİK İLAÇ KULLANAN HASTAYA YAKLAŞIM
 - 8.1. K-Vitamini Antagonisti Kullanan Hastalara Yaklaşım
 - 8.2. Antitrombotik İlaç Kullanan Hastalara Yaklaşım
 - 8.3. Yeni Oral Antikoagülan Kullanan Hastalara Yaklaşım
 - 8.4. Parenteral Antikoagülan Kullanan Hastalara Yaklaşım
9. KANAMA RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
 - 9.1. Dental Girişimler ve Kanama Riskleri
10. KANAMA KONTROLÜ
11. KAYNAKLAR

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

1. ANTİTROMBOTİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Antitrombotik ve antikoagülan ilaçlar, kanın pıhtılaşma ve koagülasyon özelliğini inhibe edici etkiye sahiptirler. Pıhtılaşma, travma ya da girişimsel bir cerrahi işlem sonrasında damarlarda meydana gelen hasarlanmaya cevap olarak oluşur. Damardaki hasarlanmış damar kanı içindeki trombositler lokal olarak aktive olarak birbirlerine ve hasarlanmış damar endoteline yapışırlar. Bu süreç primer (birincil) hemostaz olarak adlandırılmaktadır. Aynı zamanda, pıhtılaşma kaskadı diyebileceğimiz ardışık reaksiyonlarla bölgedeki inaktif koagülasyon faktörleri aktif formlarına dönüşür ve fibrinojeni fibrin haline getirir. Fibrin ise trombositler ve damar endoteli arasında çapraz bağlar oluşturarak; trombositler tarafından oluşturulan yapıyı güçlendirir ve kanamayı engeller. Bu süreç sekonder (ikincil) hemostaz olarak isimlendirilir [1].

Antitrombotik ve antikoagülan ilaçlar etkilerini koagülasyon sürecinin çeşitli basamaklarında gösterebilirler. Aspirin, klopidoğrel, dipiridamole gibi antitrombotik ilaçlar; trombosit agregasyonunu geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz olarak çeşitli basamaklarda inhibe ederek primer hemostaz üzerinde etki gösterirler.

Antikoagülan etkili ilaçlar da pıhtılaşma kaskadının çeşitli basamaklarında etki göstererek pıhtılaşma faktörlerinin aktifleşmesini engellerler. Örnek olarak varfarin gibi K-vitamini antagonisti ajanlar, protrombin ve diğer K vitamini bağımlı koagülasyon faktörlerinin yapısını etkileyerek, sekonder hemostazı zayıflatır.

Pıhtılaşma yaralanmaya verilen en temel cevaptır. Bunun yanında; ateroskleroz ve kardiyak aritmiler gibi bireylerin tromboz riskinin arttığı medikal durumlarda, kan pıhtısı yani trombus; kalp krizi, pulmoner emboli veya felç/inme gibi istenmeyen sonuçlara da yol açabilir. Antikoagülan ve antitrombotik ilaçlar vasküler, trombo-embolik veya kardiyak problemleri olan hastalara, felç öyküsü olan hastalara, kalp kapağı replasmanı, kardiyak stent ve eklem cerrahileri gibi operasyonlar geçiren hastalara trombo-emboli riskinin azaltılması amacıyla reçete edilirler. Ancak bu durum yaralanma sonrası ya da spontan artmış kanama eğilimine sebep olmaktadır.

Diş hekimine gelen ve antikoagülan/antitrombotik ilaç kullanmakta olan hastalarda; tromboz ve artmış kanama eğilimi arasındaki denge gözetilmeli ve hastanın tedavisi bu çerçevede şekillendirilmelidir.

2. ANTİKOAGÜLAN/ANTİTROMBOTİK İLAÇ KULLANIMI GEREKTİREBİLECEK DURUMLAR

Trombo-emboli hikayesi, atrial fibrilasyon, felç ve/veya geçici iskemik atak hikayesi, büyük cerrahi girişimler sonrası post-op dönemde, kardiyak cerrahiler sonrasında, kalp kapak replasmanı sonrasında, koroner arter rahatsızlıklarında (stabil/stabil olmayan anjina, miyokard enfarktüs), koroner stent bulunan hastalarda, diyaliz hastalarında, trombo-emboli riski bulunan gebeliklerde, periferik vasküler rahatsızlıklarda, apikal/

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

ventriküler/mural trombus hikayesi olan hastalarda antikoagülan/antitrombotik ilaç kullanımı akla getirilmelidir [2-4].

3. PIHTILAŞMA

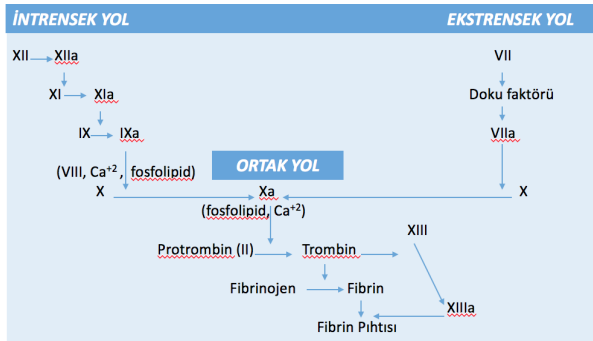
Hemostaz karmaşık bir mekanizmadır. Birbiri ile ilişkili, etkilerini artıran, karşı mekanizmayı da harekete geçiren, hemostaz etkisi yanı sıra vücut savunma mekanizması ile de bağlantıları olan çok yönlü bir sistemdir [5].

Hemostaz, yapı ve işleyiş bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak ikiye ayrılır. Hemostaz, travma, cerrahi girişim, damarın endotel döşemesini bozan hastalıklar, endotoksinlerin etkisi ve kanın endotel altı bağ dokusu ile temas etmesi gibi durumlarında karşımıza çıkar [6].

Primer hemostaz hasar yerlerinde trombosit tıkaçının oluştuğu olaya verilen isimdir ve esas olarak kapillerlerden, küçük arteriol ve venüllerden kan kaybının durdurulması bakımından önem taşır. Hasarı izleyen saniyeler içerisinde gelişir. Trombositlerin özel bir trombosit kollajen reseptör glikoproteini olan Faktör (F) Ia ve IIa yardımıyla damar endotelindeki kollajen liflere yapışması ile başlar. Bu durum von Willebrand Faktöre (vWF) trombosit glikoproteinleri Ib/IX/V ile kollajen lifleri arasında bağlantı kurarak aracılık eder [3, 6].

Sekonder hemostaz, plazma pıhtılaşma sistemi reaksiyonlarını kapsar ve sonuçta fibrin oluşur. Bunun tamamlanması birkaç dakika alır. Oluşmuş olan fibrin lifleri birincil hemostaz tıkaçına katkıda bulunur.

Pıhtılaşma kaskadının iki yolu vardır. Bunlar intrinsek yol olarak da adlandırılan kontakt aktivasyon yolu ve ekstrinsek yol olarak bilinen doku faktörü yoludur. Pıhtılaşma kaskadı şu şekilde özetlenebilir (Şekil 1):



Şekil 1. Pıhtılaşma yolları

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

Doku hasarı izlendiği anda trombositler aktive hale gelir, agregasyon başlar ve yaralanma bölgesine tutunarak trombus formasyonunu başlatır. Bu süreç esnasında doku faktörü FVII ile temas eder ve yaralanma bölgesinde potent enzim kompleksi oluşturur böylece ekstremsel yol ile pıhtılaşma kaskadını başlatır. Bu enzim kompleksi ile kan akımında inaktif veya prekürsör formda bulunan koagülasyon proteinleri aktiflenir. Faktör VIIa ve doku faktör kompleksi Faktör X'un Faktör Xa'ya dönüşümünü sağlar. Faktör Xa; Faktör Va, fosfolipid ve kalsiyum varlığında protrombini trombine dönüştürür. Trombin de fibrinojeni fibrine çevirerek aktive trombosit ve fibrin polimerlerinde oluşan çözünmez durumdaki pıhtının oluşumunu sağlar. Trombin aynı zamanda tam olarak anlaşılammış bir mekanizmayla Faktör XI'i , Faktör XIa ya çevirerek intrinsek yolu aktive eder. Faktör XIa karşılıklı olarak Faktör IX'u Faktör IXa ya kalsiyum gerektiren bir reaksiyonla dönüştürür. Faktör IXa da; Faktör VIIIa, fosfolipid ve kalsiyum varlığında Faktör X'u Faktör Xa'ya çevirir ve bu yoldan sonra ortak yol devam eder. Bu reaksiyon kandaki Faktör X'un aktivasyonu için ikinci bir mekanizma oluşturur. Trombin; fibrinojeni fibrine, Faktör V ve Faktör VIII'i aktif kofaktörlere, Faktör XI ve protein C'yi serin proteazlara, Faktör VIII'i transglukaminaza çevirip trombositleri aktive eder ve koagülasyonda kritik bir rol oynar [3, 6].

4. ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

4.1. Standart Heparin

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin üzerinden gösterir. Heparin AT ile bağlanır. Böylece antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin AT aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositleri ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Heparin ayrıca osteoblast oluşumunu baskımlarken, osteoklastları aktifleştirerek kemik kaybını artırır [7, 8]. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin intravenöz (i.v.) olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli i.v. infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir [3, 8].

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparinlere (DMAH) göre daha avantajlıdır.

4.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH); anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik gösterir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin standart heparinden farkı, Faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir (3, 8).

Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyo-yararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise 2-4 kat daha uzundur. Plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Trombini Faktör Xa'ya göre daha az inhibe ederler.

4.3. Fondaparinuks

Pentasakkarit (fondaparinuks), aktif FXa'nın sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz subkutan uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Venöz trombo-embolizmin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Kanama riski DMAH'lerden daha fazladır ve antidotu yoktur (3, 8).

4.4. K Vitamini Antagonistleri

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç "sodyum varfarin" dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (FII), FVII, FIX ve FX] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler.

Varfarin kullanan hastalarda özellikle siklooksijenaz selektif COX-2 inhibitörü non-steroidal anti-inflamatuar ajanlar ve bazı antibiyotikler birlikte kullanılmamalıdır (3, 8).

Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunurlar (8). Bu nedenle diş hekiminin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olması ve ayrintılı anamnez alması önemlidir (Tablo 1 ve 2).

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

VARFARIN İLE BİRLİKTE KULLANILMAMASI GEREKEN İLAÇLAR				
ANTİBİYOTİKLER	ANTİTROMBOSİT AJANLAR	NON-STERİDAL ANTIİNFLAMATUAR AJANLAR	ANTİDEPRESAN AJANLAR	TRAMADOL
- Sefalekssin - Sefradin - Sefalosporinler - Metronidazol - Kotrimaksazol - Levofloksasin - Norfloksasin - Amoksisilin - Amoksisilin / klavulonik asit - Doksisiklin - Flukonazol	- Aspirin - Klopidogrel - Aspirin + Klopidogrel	COX-2 selektif Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar	Selektif seratonon reuptake inhibitörleri (SSRI)	

Tablo 1. Varfarin ile birlikte kullanılması önerilmeyen ilaçlar

VARFARIN İLE ETKİLEŞEN İLAÇLAR	
Varfarin etkinliğini artıranlar	Varfarin etkinliğini azaltanlar
Antibiyotikler Makrolidler, Penisilin G, Sefalosporinler, Kloramfenikol, Florokinolonlar Antidepresanlar Fluksetin, Sertalin Antifungaller Kapesitabin, Flukonazol, İtrakonazol, Mikonazol (intravajinal, oral, sistemik) Antikonvülsanlar Fenitoin, Valproat H2-Reseptör İnhibitörleri Simetidin, Ranitidin Hipolipidemik ilaçlar Klofibrat, Simvastatin İmmünsüpresif ilaçlar Kortizon Non-steroidal Anti-inflamatuvar ilaçlar Asetaminofen, Aminosalisilik asit, Aspirin, Diklofenak, Piroksikam Proton Pompa İnhibitörleri Lansoprazol, Omeprazol Vitaminler E vitamini	Alkol Tüberküloz ilaçları Rifampin Antifungaller Grisevofulvin Antikonvülsanlar Karbamazepin Antipsikotikler Haloperidol Hipolipidemikler Atorvastatin, Pravastatin İmmünsüpresif ilaçlar Azatiopurin Antitroid ilaçlar Metimazol, Propiltiourasil Barbitüratlar Fenobarbital, Sekobarbital Vitaminler Yüksek doz C vitamini, K vitamini

Tablo 2. Varfarin ile etkileşime giren ilaçlar

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

4.5. Yeni Oral Antikoagülanlar

Antikoagülan tedavi gereksinimi olan bireylerin tedavisinde, yakın zamanda kullanıma sunulan ve yeni oral antikoagülanlar olarak adlandırılan bu ilaç grubu, anfraksiyoneheparinvedüşükmoleküleragırlıklıheparingibiFXavetrombinedolaylıolarak antitrombin üzerinden etki ederler (9). Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt FXa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler (3, 8).

4.5.1 Rivaroksaban

Direkt FXa inhibitörü olan rivaroksaban, oral yolla alındıktan 2,5-4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Sağlıklı bireylerde yarı ömrü 5,7-9,2 saattir (9). Hem karaciğer hem de böbrek yoluyla atılır.

Ketokanazol, ritonavir, klaritromisin, flukanazol ve eritromisin gibi ilaçlar rivaroksabanın metabolize olduğu CYP3A4 enzim sistemi ve P-glikoproteini inhibe ederler. Birlikte kullanıldıklarında rivaroksabanın kan düzeyini yükselttiklerinden kanama riski artar. Diğer yandan rifampisin, karbamezin, fenitoin ve fenobarbital rivaroksabanın etkisini azaltırlar (3, 8).

4.5.2 Dabigatran

Oral yoldan alınır, direkt trombin inhibitörüdür. Alındıktan 0,5-4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 12-14 saattir (10). Renal yolla atılır (3).

4.5.3 Apiksaban

Oral yoldan alınır, direkt faktör Xa inhibitörüdür (3). Alındıktan 1-3 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir ve safra yoluyla elimine edilir (11).

4.5.4 Edoksaban

Oral yoldan alınır, direkt faktör Xa inhibitörüdür. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir (3).

5. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Günümüzde antikoagülan/antitrombotik ilaçların bir kısım diğer ilaçlarla etkileşimleri bilinmektedir(1).

Varfarin, Phenindione ve Acenocoumarol gibi antikoagülan ilaçlarla;

- Penisilin ve ko-amoksisitavların kullanımı INR de yükselmeye sebep olur
- Metronidazol, eritromisin, klaritromisin kullanımı antikoagülan etkiyi artırabilir.
- NSAİ kullanımı (asetilsalisilik asit (aspirin), ibuprofen, diklofenak) kanama riskini artırır
- Karbamezapin kullanımı antikoagülan etkiyi azaltır
- Mikonazol ve flukonazol ise antikoagülan etkiyi belirgin olarak artıran ilaçlardır.

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

Oral antitrombotik ilaçlardan;

- Asetilsalisilik asit ile ibuprofen, diklofenak gibi NSAİ kullanımı kanamayı artırabilir.
- Klopidoğrel ile NSAİ kullanımı kanamayı artırırken; eritromisin, karbamezapin, flukonazol, omepozol kullanımı antitrombotik etkiyi azaltmaktadır.
- Dipyrimadole ile asetilsalisilik asit kullanımı kanama riskini artırır.
- Presugrel ile NSAİ kullanımı kanama riskini artırır.

Yeni oral antikoagülanlardan;

- Apiksaban ile NSAİ kullanımı kanama riskini artırırken; karbamezapin kullanımı apiksabanın plazma düzeyinde düşüşe neden olur.
- Dabigatran ile NSAİ ve kalitromisin kullanımı kanama riskini artırırken; karbamezapin kullanımı dabigatranın plazma düzeyinde düşüşe neden olur.
- Rivaroksiban ile NSAİ kullanımı kanama riskini artırırken; karbamezapin kullanımı rivaroksibanın plazma düzeyinde düşüşe neden olur.

Parenteral antikoagülanlardan;

- Dalteparin, enoksiparin ile NSAİ kullanımı kanama riskini artırmaktadır.

6. PIHTILAŞMA TESTLERİ

Cerrahi girişim uygulanacak hastalarda tam kan sayımı ile elde edilebilecek veriler sınırlıdır. Kanama/pihtılaşma işlevlerinin değerlendirilmesi için; kanama zamanı (KZ), protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) rutin olarak kullanılmaktadır (4). Kullanılan başka bir veri olan INR (International Normilized Ratio) ise hastanın PT'si ile standart PT'nin birbirine oranıdır ve sağlıklı bir bireyin INR değeri bu nedenle 1 kabul edilir (4, 12).

6.1. Trombosit Sayısı

Kandaki trombosit sayısının belirlenmesidir. Ortalama değeri 150.000-400.000 arasındır (12).

6.2. Protrombin Zamanı (PT)

Ekstremsel yolun etkinliğini gösterir. Sitratl plazmaya tromboplastin eklenir. Sitratin antikoagülan etkisini nötralize etmek için kalsiyum klorür varlığında pıhtı oluşana kadar geçen süre hesaplanır. Normal değeri 10-13 sn'dir. Günümüzde kanama değerinin değerlendirilmesi için PT yerine INR tercih edilmektedir. INR ise ölçülen PT'nin kullanılan tromboplastinin gücüne bağlı olarak olması gereken PT değerine oranıdır. PT'yi sıklıkla uzatan patolojik durumlar; oral antikoagülan kullanımı, karaciğer hastalıkları, K vitamini eksikliği, yaygın damar içi pıhtılaşma, hipofibrinogeni, masif transfüzyon, FVII, X ve V'nin kalıtsal eksikliği ve heparindir (12).

6.3. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT)

İntrensek yolun etkinliğini gösterir. Plazma, kaolin ve fosfolipidle preinkübe edilir ve

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

kalsiyum klorür eklenir. Pıhtı oluşana kadar geçen süre kaydedilir. Klinik olarak önemli faktörler olan FVIII ve IX eksikliğinde, farklı fosfolipidlerin reaksiyon duyarlılığı intrinsek yolda farklı olabilmektedir. aPTT heparinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır ancak heparinin türevleri için henüz bir standardizasyon yoktur. Normal değeri 25-40sn'dir. aPTT'yi sıklıkla uzatan patolojik durumlar; heparin tedavisi, kan örneğinin heparinle kontaminasyonu, karaciğer hastalıkları, yaygın damar içi pıhtılaşma, hipofibrinogenemi, masif transfüzyon, pıhtılaşma inhibitörleri, lupus, edinsel FVIII inhibitörleri, FI, VIII, IX, X, PK veya HMWK'nın kalıtsal eksikliğidir (12).

6.4. Tromboplastin Zamanı (TT)

Fibrinojenin fibrine değişimi ölçerek pıhtılaşma kaskadının anahtar reaksiyonunu test eder. Pıhtılaşma testlerinin en basitidir. Trombositten fakir plazmaya trombin etkilenmesiyle uygulanır. Kalsiyuma gereksinim yoktur. Normal değeri 10sn'dir. TT'yi sıklıkla uzatan patolojik durumlar; hipofibrinogenemi, disfibrinogenemi, yaygın damar içi pıhtılaşma, karaciğer hastalığı ve heparindir (12).

6.5. Kanama Zamanı

Genellikle alt kol bölgesinden, derinliği ve genişliği standart bir şekilde, venöz kan basıncı 40mm/Hg olacak şekilde kanama odağı oluşturulur ve kanamanın durduğu süre ölçülür. 2-8dk olmalıdır (12) (Tablo 3).

Şikayetler		Tarama Testleri	Tanı
Trombosit ve damar yapısı ile ilgili sorunlar (primer hemostaz problemleri)	Cilt ve mukoza kanamaları	Trombosit sayısı, in-vivo / in-vitro kanama zamanı	Trombosit agregasyon testleri, vWF Ag
Pıhtılaşma yada fibrinoliz ile ilgili sorunlar (sekonder hemostaz problemleri)	Kas, eklem, derin doku kanamaları, iç organ kanamaları	PTZ, aPTT,	Faktör düzeyleri

Tablo 3. Bazı Klinik Bulgularda Kullanılan Testler

7. KANAMA RİSKİ OLAN HASTALAR

Hastalarda artmış kanama eğiliminin görülmesi kullanılan antikoagülan/antitrombotik ilaçların sonucu olabildiği gibi hastanın genel medikal durumu da dental işlemler öncesi göz önünde bulundurulmalıdır.

7.1. Antikoagülan/Antitrombotik Kullanan Hastanın Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Hastaların kullanmakta olduğu antikoagülan/antitrombotik ilaçların dental girişimler sırasında kanama eğilimi arttırdığı bilinse de bu ilaçlar arasında direkt bir karşılaştırma

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

yapılamamaktadır.

Genel kural olarak kombine ve çok sayıda antikoagülan/antitrombotik ilaç kullanmakta olan hastaların perioperatif dönemde kanama riski daha fazladır. Klinik bilgi olarak antikoagülan kullanan hastalarda pıhtı antitrombotik kullananlara göre daha hızlı oluşsa da pıhtı stabil kalamamaktadır ve kolayca kanama yeniden başlayabilir. Bu hastalarda hemostatik tamponlamanın yanında, yara bölgesinin suture edilmesi ile yaranın stabilizasyonu sağlanabilir ve böylece tekrardan kanama ve uzamış kanama gibi durumların önüne geçilebilir.

7.2. Diğer Medikal Durumlarla İlişkili Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Özellikle karaciğer, kemik iliği ve böbrekle ilgili rahatsızlıklar, koagülasyon ve trombositlerin fonksiyonlarını etkilediğinden bu hastalarda artmış kanama eğilimi izlenebilir. Diş hekimi bu hastalarda artmış kanama eğilimini göz önünde bulundurmalı ve tedavi planını yapmalıdır. Bu hastalıklar ve pıhtılaşmaya etkilerinden bahsedecek olursak;

- Kronik böbrek yetmezliği → Trombosit Disfonksiyonu
- Karaciğer hastalıkları (Kronik alkol kullanımı, Viral Hepatitler, Oto-İmmün Hepatit, Primer Biliyer Siroz) → Koagülasyon faktörlerinin üretimi ve trombosit miktarında düşüş izlenir
- Hematolojik malignansiler →Etkilenmiş ve yetersiz koagülasyon ve trombosit fonksiyonu
- Kemoterapi →Trombosit sayılarını da kapsayan pansitopeni izlenir
- İleri kalp yetmezliği → Karaciğer yetmezliğine sebep olur
- Kanama bozukluğu izlenen hastalıkların(hemofili, von Willebrand hastalığı) hafif formları→ Koagülasyon faktör defektleri
- İdiyopatik trombositopenik purpura →Azalmış trombosit sayısı

Yukarıdaki ve benzeri rahatsızlıkları izlenen hastaların genel medikal durumu iyi değerlendirilmeli ve tedavi öncesi mutlaka konsültasyon istenmelidir (1).

Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

- Hastanın genel durumu ile ilgili detaylı anamnez alınmalı
- Hastanın kullanmakta olduğu antikoagülan/antitrombotik ilaçlar öğrenilmeli
- Hastanın ihtiyacı olan dental girişime karar verilmeli ve kanamaya eğilimi değerlendirilmeli
- Hastanın antikoagülan/antitrombotik tedavisinin süresi öğrenilmeli (kısa süreli bir tedaviyse, dental girişim ertelenebilir)
- Hastanın tedavi geçmişiyle ilgili bilgi alınmalıdır (kanamalı bir girişim)

8. DİŞ HEKİMLİĞİNDE ANTİKOAGÜLAN/ANTİTROMBOTİK İLAÇ KULLANAN HASTAYA YAKLAŞIM

8.1. K-Vitamini Antagonisti Kullanan Hastalara Yaklaşım

Diğer ilaç ve besinlerle olan etkileşimi, hastaların etkilenimlerinin değişikliği ve dar terapötik aralığı sebebiyle; k-vitamini antagonisti kullanan hastaların kanama eğilimleri sıklıkla takip edilmelidir. Bu hastaların kanama eğilimleri INR (International Normalized Ratio) ile değerlendirilir. Bu teste göre INR değeri 1 olan birey, ilaç kullanmayan birey ile eşdeğer kanama zamanına sahiptir. Kanamalı ve invaziv dental prosedürlerde önerilen INR değerleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 4) (13-16). Dental tedavilerin büyük bir kısmı INR değerinin terapötik aralıkta olduğu durumlarda (INR 2-4), gerekli konsültasyon yapılmak kaydı ile dikkatli bir şekilde ve yeterli kanama önlemlerinin alındığı durumlarda, antikoagülan ilaç rejimi değiştirilmeden uygulanabilir (16-18).

Dental Tedavi	Önerilen INR Değeri (1,16-18)*
Kron-köprü tedavileri, endodontik tedaviler	≤4
Diş çekimi, biyopsi, periodontal cerrahi gibi minör cerrahi işlemler	≤4
Ağız ve çene cerrahileri, reyonel blok anestezi	<3
İmplant cerrahisi ve preprotetik cerrahi girişimler, cerrahi diş çekimi	≤4

* Tüm hastalardan konsültasyon istenmelidir. Tromboemboli riski yüksek hastalarda, konsültan hekimin önerisiyle varfarinin kesilmesi ve hastanın heparinizasyonu gerekebilir.

Tablo 4. Diş tedavileri ve önerilen INR değerleri

K-vitamini antagonisti kullanan hastada dikkat edilmesi gerekenler:

- 24saat içinde alınmış olan INR değeri olmalıdır.
- INR değeri tedavi için uygun değilse tedavi ertelenmeli konsültasyon istenmelidir.
- Tedaviye karar verirse az kanamalı bir işlem yapıp, kanama eğilimi değerlendirilmelidir. (Kısıtlı bir bölgede diş taşı temizliği, tek diş çekimi yapılması vb.)(17)
- Yüksek kanama riski olan durumlarda, girişimler farklı seanstarda yapılabilir ve hasta daha tecrübeli bir diş hekimine yönlendirilebilir.
- Uygun hemostaz sağlanana kadar hasta takip edilmelidir(1).
- Reçete edilecek ilaçların K vitamini antagonisti ilaçlarla etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır.

8.2. Antitrombotik İlaç Kullanan Hastalara Yaklaşım

Antitrombotik ilaç kullanana hastalarda, trombosit agregasyonunda izlenen bozulmaya

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

bağlı olarak uzamış kanama zamanı izlenir. Bu ilaç grubunu kullanan hastalarda; tedavi sırasında ve sonrasında uygun hemostazın sağlandığının izlenmesi gereklidir.

Bu ilaçların etkilerinin değerlendirilmesinde INR değeri gibi bir veri yoktur. Yüksek doz ya da kombine antitrombotik ilaç kullanan hastalar, uzamış kanama zamanı açısından daha risklidir.

Antitrombotik ilaç kullanan hastada dikkat edilmesi gerekenler;

o Hasta sadece asetil salisilik asit kullanıyorsa;

-Karar verilen girişim öncesinde az kanamalı bir işlem yapıp kanama eğilimi değerlendirilmelidir. (Kısıtlı bir bölgede diş taşı temizliği, tek diş çekimi yapılması vb.)

-Yüksek kanama riski olan durumlarda, girişimler farklı seanlarda yapılabilir ve hasta daha tecrübeli bir diş hekimine yönlendirilebilir.

-Uygun hemostaz sağlanana kadar hasta takip edilmelidir.

o Hasta asetilsalisilik asit harici, tek veya kombine antitrombotik ilaç kullanıyorsa;

-Hekim uzamış kanama süresi ile karşılaşacağını bilmelidir.

-Karar verilen girişim öncesinde az kanamalı bir işlem yapıp kanama eğilimi değerlendirilmelidir. (Kısıtlı bir bölgede diş taşı temizliği, tek diş çekimi yapılması vb.)

-Yüksek kanama riski olan durumlarda, girişimler farklı seanlarda yapılabilir ve hasta daha tecrübeli bir diş hekimine yönlendirilebilir.

-Uygun hemostaz sağlanana kadar hasta takip edilmelidir.

o Hasta antitrombotik ilaçlarla varfarin gibi bir K-vitamini antagonistini birlikte kullanıyorsa işlem öncesi mutlaka konsültasyon istenmelidir (1).

8.3. Yeni Oral Antikoagülan Kullanan Hastalara Yaklaşım

Dabigartan, apiksaban ve rivaroksiban gibi yeni oral antikoagülanlarda; kanama eğilimi ile ilgili, INR gibi bir veri yoktur.

En sık kullanılan K vitamini antagonisti olan varfarin ile karşılaştırıldığında; bu ilaçların etkisi daha hızlı başlar ve yarılanma ömrü kısadır. Bu ilaçların etkisinin izlenebileceği standart bir kantitatif test olmamasına rağmen varfarine göre kanama kontrolü rahattır. Yeni oral antikoagülan kullanmakta olan hastalara, düşük kanama riski olan cerrahi girişimlerde bulunulacaksa, ilaç rejimi değiştirilmeden alınan kanama önlemleri ve kontrolü ile diş tedavileri uygulanabilir (19-22).

Yeni oral antikoagülan kullanan hastada dikkat edilmesi gerekenler;

o Düşük kanama riski olan girişimler;

-Günün erken saatinde gerekli önlemler alınarak uygulanabilir.

DİŞHEKİMLİĞİ PRATIĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

-Karar verilen girişim öncesinde az kanamalı bir işlem yapıp kanama eğilimi değerlendirilmelidir. (Kısıtlı bir bölgede diş taşı temizliği, tek diş çekimi... gibi)

-Uygun hemostaz sağlanana kadar hasta takip edilmelidir.

o Yüksek kanama riski olan girişimler;

-Gerekli önlemler alınarak işlem yapılmalıdır.

-Karar verilen girişim öncesinde az kanamalı bir işlem yapıp kanama eğilimi değerlendirilmelidir. (Kısıtlı bir bölgede diş taşı temizliği, tek diş çekimi... gibi)

-Uygun hemostaz sağlanana kadar hasta takip edilmelidir(1).

8.4. Parenteral Antikoagülan Kullanan Hastalara Yaklaşım

Düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımı genellikle parenteral yoldan subkutanöz olarak yapılmaktadır. Bu ilaçlarında yeni oral antikoagülan ilaçlar gibi etkisi hızlı başlar ve yarılanma ömrü kısadır (1).

Antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanmakta olan hastalar, çeşitli dental girişimlerde perioperatif süreçte uzamış kanama riskiyle karşı karşıyadır. Diğer yandan bu ajanların kullanımı hastanın genel medikal sağlığının idamesi için gereklidir. Hastanın ilaç rejimini etkileyecek durumlarda, işlem olabildiğince hızlı tamamlanmalı, hasta hekimin önerileri doğrultusunda antikoagülan/ antitrombotik ilaç kullanmaya en kısa sürede devam etmelidir.

9. KANAMA RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diş hekimine başvuran, antikoagülan ve antitrombotik ilaç kullanmakta olan hastanın kanama riskinin değerlendirilmesi işlem öncesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme; hastanın kanama eğilimini artıran medikal durumlar ve medikamentleri kapsadığı gibi diş ünitesinde yapılacak girişimde göz önünde bulundurulmalıdır.

9.1. Dental Girişimler ve Kanama Riskleri

Yüksek kanama riski olan girişimler: daha geniş çekim soketi bırakan kompleks ve çok sayıda diş çekimleri, gömülü diş çekimleri, pre-prostetik, radiküler, periodontal, implant cerrahisi gibi flep kaldırılması gereken işlemler, biyopsi

Düşük kanama riski olan girişimler: diş çekimleri (maksimum 3 diş kapsayacak şekilde), intraoral lezyonların insizyon ve drenajı, detaylı periodontal muayene, subgingival küretaj, subgingival direkt/indirekt restorasyonlar

Kanama riski olmayan girişimler: infiltrasyon, intraligamenter, rejonel blok anestezi uygulamaları, periodontal muayene, supragingival diş taşı plak eliminasyonu, supragingival direkt/indirekt restorasyonlar, cerrahi olmayan endodontik tedaviler, ölçü alınması, ortodontik aparey uygulamaları

Dental girişimler yukarıda 3 farklı başlık altında gruplanmış olsa da bu durum kesin bir

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

kural olmayıp perioperatif dönemde hastanın genel medikal ve oral durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

10. KANAMA KONTROLÜ

Perioperatif dönemde kanama kontrolü diş hekiminin görevidir. Özellikle kanama eğilimi olan hastalarda gerekli her türlü önlem alınmalı, kanama kontrolü sağlanana kadar hasta izlenmelidir (Tablo 5).

Klinikte yapılan işlemler sonrasında kanama kontrolü amacıyla en basit olarak (16-18, 23, 24);

- Tamponlama
- Sokete hemostatik bir ajan yerleştirilmesi (okside selülöz, kollajen sünger gibi)
- Traneksamik asitin lokal uygulamaları
- Yaranın dikilmesi ve stabil hale getirilmesi

Traneksamik asit içeren ağız gargaraları, soğuk kompres, vazokonstriktör içeren lokal anestezi uygulamaları da kullanılabilir. Ancak lokal vazokonstriktör ve soğuk kompres uygulamaları sonrasında rebound kanama ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Kanama kontrolünde kullanılabilecek ajanlar;

- Okside selülöz (Oxycel): Tampon şeklinde uygulanarak, uygulama alanında sıvı çekerek şişer ve selülozik asite dönüşür ve yapay bir pıhtı oluştururlar.
- Okside rejenere selülöz (Surgicel, Spongostan): Tampon şeklinde uygulanarak, uygulama alanında sıvı çekerek şişer ve selülozik asite dönüşür ve yapay bir pıhtı oluştururlar.
- Jelatin sünger: Lokal olarak uygulanır.
- Mikrofibriiler kollajen hemostat (Aviten): Sığır dermisinden üretilmiş, toz halindeki kollajen preparatıdır. Sıvı ile temasta yapışkan bir kitle oluşturur.
- Kemik mumu (bone-wax)
- Doku yapıştırıcıları
- Fibrin yapıştırıcıları
- Kitosan (Celax)
- Ankaferd BloodStopper
- Antifibrinolitik ilaçlar
 - . Aminokaproik asit; Fibrinolizisi inhibe eder.
 - . Traneksamik asit; Aminokaproik asitin analogudur.

Kanama eğilimi olan hastanın tedavisinde genel olarak;

- Yapılacak dental girişim sonucunda kanama görülmeyecekse, işlem yapılabilir.
- Düşük ve yüksek kanama riski olan dental girişimler uygulanacaksa;

- Hastanın genel sağlık durumu ve kullandığı medikamentler değerlendirilmeli ve hastadan işlem öncesi konsültasyon istenmelidir.
- Hasta antitrombotik/antikoagülan tedaviyi kısa bir dönem için kullanıyorsa acil

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

olmayan kanamalı dental girişimler ertelenebilir.

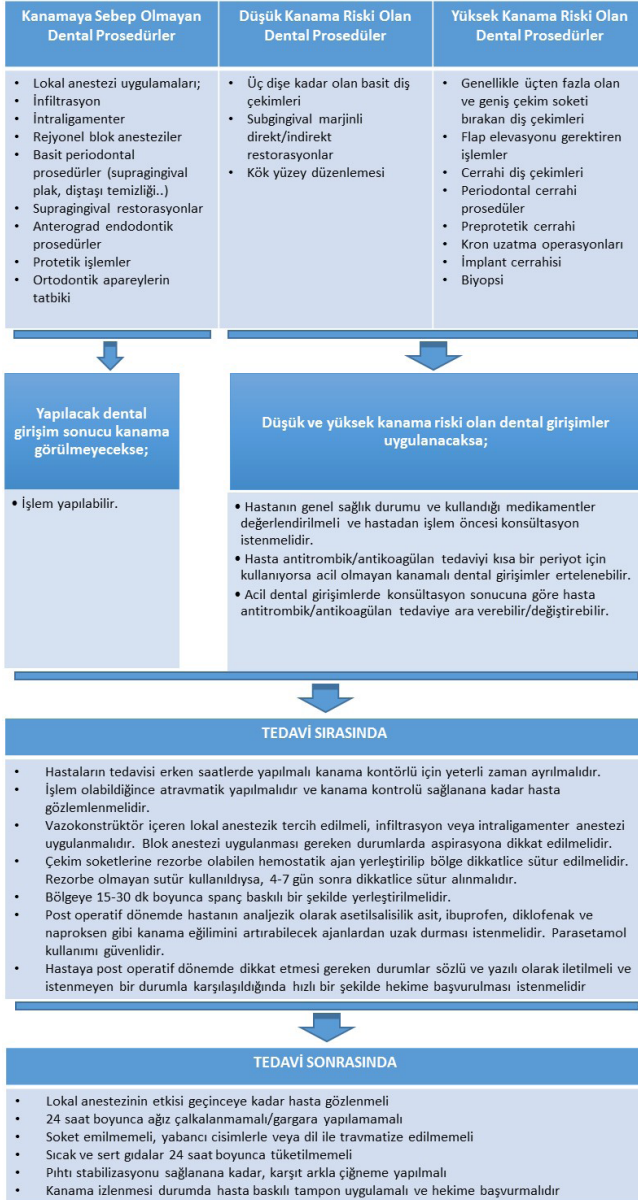
- Acil dental girişimlerde konsültasyon sonucuna göre hasta antitrombotik/antikoagülan tedaviye ara verebilir/değiştirebilir.

- Hastaların tedavisi erken saatlerde yapılmalı kanama kontrollü için yeterli zaman ayrılmalıdır.
- İşlem olabildiğince atravmatik yapılmalıdır ve kanama kontrolü sağlanana kadar hasta gözlemlenmelidir.
- Vazokonstriktör içeren lokal anestezi tercih edilmeli, infiltrasyon veya intraligamenter anestezi uygulanmalıdır. Blok anestezi uygulanması gereken durumlarda aspirasyona dikkat edilmelidir.
- Çekim soketlerine rezorbe olabilen hemostatik ajan yerleştirilip bölge dikkatlice sutür edilmelidir. Rezorbe olmayan sutür kullanıldıysa, 4-7 gün sonra dikkatlice sutür alınmalıdır.
- Bölgeye 15-30 dk boyunca spanç baskılı bir şekilde yerleştirilmelidir.
- Post operatif dönemde hastanın analjezik olarak asetilsalisilik asit, ibuprofen, diklofenak ve naproksen gibi kanama eğilimini artıracak ajanlardan uzak durması istenmelidir. Parasetamol kullanımı güvenlidir.
- Hastaya post operatif dönemde dikkat etmesi gereken durumlar sözlü ve yazılı olarak iletilmeli ve istenmeyen bir durumla karşılaşıldığında hızlı bir şekilde hekime başvurulması istenmelidir (4).

Post-operatif dönemde pıhtının korunması için;

- Lokal anestezinin etkisi geçinceye kadar hasta gözlenmeli
- 24 saat boyunca ağız çalkalanmamalı/gargara yapılamamalı
- Soket emilmemeli, yabancı cisimlerle veya dil ile travmatize edilmemeli
- Sıcak ve sert gıdalar 24 saat boyunca tüketilmemeli
- Pıhtı stabilizasyonu sağlanana kadar, karşıt arka çiğneme yapılmalı
- Kanama izlenmesi durumda hasta baskılı tampon uygulamalı ve hekime başvurulmalıdır (9).

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM



Tablo 5. Antikoagülan/Antitrombotik ilaç kullanan hastalarda diş tedavisi sırasında ve sonrasında alınacak önlemler

DİŞHEKİMLİĞİ PRATIĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

KAYNAKLAR

1. Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs Dental Clinical Guidance. In: Programme SDCE, editor. 2015.
2. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. J Thromb Haemost. 2007;5 Suppl 1:255-63.
3. Colman RW. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
4. Pototski M, Amenabar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. J Oral Sci. 2007;49(4):253-8.
5. Atamer T. HEMOSTAZ MEKANİZMASI.
6. Öz H. Sepsis ve Organ Yetersizlikleri: Koagülasyon. Dikmen Y, Demirkıran O (Editörler) Güncel bilgiler ışığında sepsis. 2006;51:27-9.
7. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. Thromb Haemost. 1998;80(3):413-7.
8. Tromboembolizm P. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tani Ve Tedavi Uzlaş Raporu
9. Costantinides F, Rizzo R, Pascasio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. BMC oral health. 2016;16(1):5.
10. O'Connell JE. New oral anticoagulants and their implications for dental patients. Journal of the Irish Dental Association. 2014.
11. Mingarro-de-León A, Chaveli-López B. Alternative to oral dicoumarin anticoagulants: Considerations in dental care. Journal of clinical and experimental dentistry. 2013;5(5):e273.
12. yavru ha. pıhtılaşma sistemi ve monitörizasyonu. türk yoğun bakım derneği dergisi. 2006;4(2):5.
13. Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients: receiving anticoagulant therapy. The Journal of the American Dental Association. 2000;131(1):77-81.
14. Blacker DJ, Wijdicks EF, McClelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. Neurology. 2003;61(7):964-8.
15. Ramström G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blombäck M, Ålander U. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. Journal of oral and maxillofacial surgery. 1993;51(11):1211-6.
16. TEKİN U, EFEOĞLU C, SÜRTEKİN E. Antikoagulan kullanan hastalarda dental yaklaşım. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2012;22.
17. Perry D, Noakes T, Helliwell P. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. British dental journal. 2007;203(7):389-93.
18. Weltman NJ, Al-Attar Y, Cheung J, Duncan DP, 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-f39.
19. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. Oral surgery, oral medicine, oral pathology

DİŞHEKİMLİĞİ PRATİĞİNDE ANTİTROMBOTİK ve ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANAN HASTALARA YAKLAŞIM

and oral radiology. 2012;113(4):431-41.

20. Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Lee M. Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. J Can Dent Assoc. 2013;79:d74.

21. Hong C, Islam I. Anti-thrombotic therapy: implications for invasive outpatient procedures in dentistry. J Blood Disorders Transf. 2013;4(166):2.

22. Breik O, Tadros R, Devitt P. Thrombin inhibitors: surgical considerations and pharmacology. ANZ journal of surgery. 2013;83(4):215-21.

23. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. The American journal of cardiology. 2011;108(7):964-7.

24. van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2013;116(6):709-16.

TÜRK DİŞHEKİMLERİ BİRLİĞİ

Kızılırmak Mah. 1446. Cad. Alternatif İő Merkezi No:12/38

Çukurambar - Çankaya/ANKARA

Telefon: 0 312 435 93 94 (pbx) **Fax:** 0 312 430 29 59

E-mail: tdb@tdb.org.tr **Web:** www.tdb.org.tr

