

Dişhekimliği Hastalarında Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanım Prensipleri

The Principles of Taking New Generation Oral Anticoagulants in Dental Patients

Ayşe BULUT*, Ömer Engin BULUT**, Deniz ERBAŞ***

Özet

Dental cerrahi işlem yapılacak kan sulandırıcı alan hastaların tedavisi günümüzde önemli ölçüde değişmiştir. Son yıllarda, oral olarak uygulanan, sabit dozda, laboratuvar takibine gerek olmayan ve diğer ilaç ve gıdalarla çok etkileşime girmeyen bir dizi yeni nesil oral antikoagülan geliştirilmiştir. Geleneksel ilaçlara benzer etkinlik sunan yeni nesil oral antikoagülanlar, hedeflerine göre direkt trombin inhibitörleri (dabigatran eteksilat) ya da aktive edilmiş faktör X inhibitörleridir (rivaroksaban, apiksaban). Dabigatran eteksilat, rivaroksaban ve apiksaban, uzun süre antikoagülan tedavi gerektiren, çeşitli hastalıklar ve tıbbi koşullardan etkilenen hastaların tedavisi için en son ortaya çıkan üç ilaçtır. Bu ilaçların antidotu olsa da, yeni nesil oral antikoagülan alan hastaların dental cerrahi tedavilerinde işlemlere bağlı düşük kanama riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Genellikle, tek diş çekimi gibi basit cerrahi işlemlerde yeni nesil oral antikoagülanların uygulamasına ara verilmesine gerek yoktur. Ancak, büyük cerrahi tedavilerde ve/veya böbrek yetmezliğinde, ileri yaştaki veya antitrombotik tedavi alan hastalarda yeni nesil oral antikoagülanların uygulamasına ara verilmesi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülanlar, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban

Abstract

The management of patients receiving oral anticoagulant drug therapy with forthcoming dental surgical procedures has been changed dramatically nowadays. In the recent years new generation of orally administered, fixed dose, anticoagulant drugs that do not require laboratory management and do not interact much with other medicines or foods has been developed. New oral anticoagulants which offer similar efficacy to traditional drugs are categorized, on the basis of their targets, as direct thrombin inhibitors (dabigatran etexilat) or activated factor X (FX) inhibitors (rivaroxaban, apixaban). Dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban are three recently introduced drugs for the treatment of patients affected by various diseases and medical conditions that require use of extended-duration anticoagulant therapy. Even though specific antidotes are available for these drugs, surgical dental treatment of patients taking new oral anticoagulants requires particular attention in light of the bleeding risk associated to the procedure. Interruption of the new oral anticoagulants administration usually is not necessary for simple surgery such as single dental extraction. However, suspension has to be considered for extensive surgical treatments and/or in cases of patient's comorbidities such as renal impairment, advanced age or concomitant anti-platelet therapies.

Key Words: Anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

* Dr. Dt., Kapadokya Meslek Yüksekokulu Ağız ve Diş Sağlığı Programı, Nevşehir, Türkiye

** Doç. Dr., Kapadokya Meslek Yüksekokulu Ağız ve Diş Sağlığı Programı, Nevşehir, Türkiye

*** Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tromboz, istenmeyen pıhtı oluşumu ile kan damarları ve kalbi tıkararak dokuların beslenmesini ve oksijenlenmesini bozabilecek, en sık rastlanan hemostaz bozukluğudur.¹ Trombotik bozukluklar, dünyadaki ölümlerin önde gelen nedeni olup bu konuda antikoagülan (kan sulandırıcı) tedaviye başvurulmaktadır.² Dünya çapında 2013 yılı itibarıyla, yaklaşık dört milyon hasta tromboemboli riskini azaltmak, tedavi etmek veya önlemek ve homeostazisi değiştirmek için ilaç almaktadır.^{3,4}

Antikoagülanların önemli bir bölümü karaciğerde K vitamini üretimini inhibe ederek kanda vücudun pıhtı oluşturma kabiliyetini azaltan ilaç tipleridir. Bu tip ilaçlar, mevcut pıhtının daha fazla büyümesini engellemesine karşın, yeni oluşmuş pıhtıları çözmeyebilir.⁵ Antikoagülanlar genellikle oral yolla uygulanmaktadır. Bazı durumlarda ise damar yoluyla (intravenöz (IV)) ya da sadece cilt altına (subkutan) enjekte edilerek verilir. Kanama, bu ilaçların bir komplikasyonu olabilir.⁶

Çeşitli hastalıklar nedeniyle birçok kişinin antikoagülan kullanması önerilmektedir.⁶ Oral antikoagülan tedavi endikasyonları aşağıda belirtilmiştir.^{3,4,7,8}

- Total kalça protezi
- Diz eklem protezi ve kalça kırığı gibi ortopedik cerrahi sonrası postoperatif venöz tromboembolinin önlenmesi için tromboproflaksi
- Pulmoner emboli
- Venöz tromboemboli ve derin ven trombozu profilaksisi ve tedavisi
- Anevrizma ile komplike miyokard enfarktüsü veya intramural tromboz
- Atriyal fibrilasyon ile ilişkili tromboembolik komplikasyonların profilaksisi ve tedavisi
- Kalp kapağı protezi değiştirilmesi
- Geçici iskemik ataklar ve inme

PIHTI OLUŞUMU

Trombositler kanamayı önlemeye ve pıhtılaşmaya yardımcı kan hücreleridir.⁹ Pıhtı oluşumu, trombosit agregasyonu ve aktivasyonunu takip eden trombin (Faktör IIa) oluşumunu gerektirir. Trombin, hemostatik tıkaç ve trombosit tıkaç büyümesine katkıda bulunur. Trombin, pıhtıyı dayanıklı hale getiren fibrin yapımını sağlar. Fibrin moleküllerini birbirine bağlayıp sağlamlaştırarak çözünmeyen pıhtı haline getirmek için gerekli faktörleri aktive eder. Aynı zamanda,

diğer pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin agregasyonunun aktivasyonundan sorumlu olduğundan pıhtılaşmada anahtar rol oynar. Koagülasyonu engellemek için trombin sentezinin inhibe edilmesi veya fonksiyonunun bozulması gerekmektedir.^{1,10}

PIHTI OLUŞUMUNU ENGELLEYEN İLAÇLAR VE ETKİ YOLLARI

Trombosit agregasyon inhibitörleri aspirin, dipiridamol, tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, silostazoldür. Koagülasyonu inhibe edenler (antikoagülanlar) ise fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (semuloparin, enoksaparin), fondaparinux, K vitamini antagonistleridir (varfarin, asenokumarol). Trombolitik ilaçlara alteplaz, anistreplaz, streptokinaz, ürokinaz örnek verilebilir. Trombin inhibitörleri (dabigatran eteksilat), faktör X inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) ise yeni nesil oral antikoagülanlardır.

Trombosit agregasyon inhibitörleri

Antitrombotik ilaçlar, pıhtı oluşumunu önleyen güçlü bir ilaç grubudur. Bu ilaçlar antikoagülanların etkisinin az olduğu arterial dolaşımda etkilidir.⁹ Antitrombotik ilaçların mekanizması, önemli mediatörlerin etkisi veya sentezi için kritik olan hedef enzim veya reseptörleri içeren trombosit fonksiyonunu önlemektir. Mevcut ve araştırılan oral antitrombotik tedaviler trombosit aktivasyonunun anahtar yollarını hedef alır.¹⁰

Trombosit agregasyon inhibitörleri, agregasyonu uyaran kimyasal sinyallerin oluşumunu veya etkilerini azaltır. Trombolitik tedavinin yanısıra, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde, damar greftlerinin ve arterlerin açık kalmasını sağlamada ve miyokard enfarktüsünde bu ilaçların yararlı olduğu kanıtlanmıştır.¹

Trombositlerin hem patolojik hem fizyolojik fonksiyonları aynı mekanizmaya bağlı olduğu için, terapötik faydalarını zararlı etkilerinden ayırmak güçtür. Yeni antitrombotik stratejilerin esas hedefi, güvenliğini kaybetmeden etkinliğini artırmaktır. Antitrombotik ilaçlara örnek olarak, aspirin, klopidogrel (plaviks), prasugrel ve dipiridamol verilebilir. Aspirin en yaygın kullanılan antitrombotik ilaçtır. Diğer bir antitrombotik ilaç olan Ticlid® (tiklopidin hidroklorür, Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti. 4. Levent- İstanbul) 1991 yılında, Plavix® (klopidogrel, Sanofi Winthrop Industrie Fransa) 1997 yılında ve Aggrenox® (dipiridamol, asetilsalisilik asit, Boehringer Ingelheim GmbH, Germany) 1999 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA)

Tablo I. FDA onaylı oral antitrombotik ajanlar¹⁰

İlaç	Hedef	Etki Mekanizması	Günlük Kullanım	Sınırlamalar	Onay
Aspirin	Cox1	Direkt etki Geri dönüşümsüz	1x1	Zayıf antitrombotik ajan	1988
Tiklopidin	P2Y ₁₂	Ön-ilaç Geri dönüşümsüz	2x1	Klopidogrelden daha fazla yan etki	1991
Klopidogrel	P2Y ₁₂	Ön-ilaç Geri dönüşümsüz	1x1	Yanıta kişiler arası değişkenlik	1997
Prasugrel	P2Y ₁₂	Ön-ilaç Geri dönüşümsüz	1x1	Klopidogrelden daha fazla kanama riski Önceden olan inme veya TIA olan hastalarda kontrendike 75 yaş üzerindeki hastalarda önerilmez	2009
Tikagrelor	P2Y ₁₂	Direkt etki Geri dönüşümlü	2x1	Hastaların %13,8'inde dispne ve ventriküler kesintiler	2010
Dipiridamol	cGMP V	Ön-ilaç Geri dönüşümlü	2x1 ya da 3x1	Düşük doz aspirinle kombinasyonunda en çok yararlanma	1961
Silostazol	PDE III	Ön-ilaç Geri dönüşümlü	2x1	İlaç kesildikten sonra hastaların ~%15'inde yan etkilerin devam etmesi	1998

cGMP, siklik-3',5' guanozin monofosfat; Cox1, siklooksijenaz 1; FDA, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi; PDE, fosfodiesteraz; TIA, geçici iskemik atak

tarafından onaylanmıştır. Effient® (prasugrel, Eli Lilly and Company Indianapolis-ABD) ise 2009 yılında onay almıştır. FDA onaylı oral antitrombotik ajanlar Tablo I'de verilmiştir. Antitrombotikler genellikle günde bir ya da iki kez alınan tabletlerdir ancak aç karnına alınmamalıdır. Bu ilaçlar kanama problemleri ya da ülseri olan kişilerde aşırı kanamaya neden olabilir. Aspirin veya klopidogrel alırken, kanama riskinden dolayı, belirli diş işlemlerini ve operasyonları iptal etmek gerekebilir.^{6,9-11}

Koagülasyonu inhibe edenler (antikoagülanlar)

Trombotik bozuklukların tedavisinde kullanılan antikoagülanlar, fraksiyone olmayan heparin, DMAH (semuloparin, enoksaparin), fondaparinux, K vitamini antagonistleri (varfarin, asenokumarol) ve yeni nesil oral antikoagülanlardır.²

Heparin Tromboz oluşumunu önlemek için akut olarak parenteral yolla verilen, hızlı etkili bir antikoagülandır. Genel olarak heparinler ve fondaparinux subkutan uygulama gerektirir. Bu ilacın etkisi dakikalar içinde ortaya çıkar ve fibrin oluşumunu önleyerek pıhtının büyümesini engeller.^{1,2} İntravenöz heparinin kan sulandırıcı etkisi hızlıdır; kesildiği zaman, etkisi de yavaş yavaş azalır. Oral antikoagülanlar uzun etkili-dir. Bundan dolayı, eğer elektif cerrahi (diş cerrahisi

dahil) gerekiyorsa, bu ilaçların kesilmesi gerekebilir ve sıklıkla "köprü" olarak adlandırılan, cerrahi işlem öncesi subkutan veya IV, kısa etkili heparin başlanır. Kan sulandırıcı subkutan ilaçlar; heparin ve DMAH (lovenoks)'dir. Bu ilaçlar, daha uzun süre gerekli olan durumlarda (örn. gebelik sırasında) uygulanır, böylece uzun süreli IV yol gereği ortadan kaldırılır.⁶ Derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsünün akut fazı, diyaliz makineleri gibi vücut dışında tedavi cihazı kullanan hastalarda trombozu engellemek için; prostetik kalp kapağı ve derin ven trombozu olan hamilelerde özellikle heparin kullanılır. Karaciğer sirozu ve böbrek yetmezliği olanlarda ilacın yararlanma ömrü uzar. Heparin plasenta bariyerini geçemez. Bu antikoagülanın en önemli komplikasyonu kanamadır; bu nedenle kanama zamanı iyi takip edilmelidir. Titreme, ateş, ürtiker veya anafilaktik şok gelişebilir. Aşırı kanamada ilaç kesilir veya protamin sülfat kullanılarak kanama kontrol altına alınabilir. Dolaşımdaki trombosit sayısı, heparin tedavisinden yaklaşık 8 gün sonra azalabilir.¹

Varfarin Protein yapısındaki pıhtılaşma faktörlerinin çoğunun (Faktör II, VII, IX, X) karaciğerde sentezlenmesi için ko-faktör olarak K vitamini gerekmektedir. Varfarin ve dikumarol gibi antikoagülanlar etkilerini K vitamininin ko-faktör fonksiyonlarını bozarak gösterir¹

Son 40 yıldır, kumarin türevi olan vitamin K antagonisti varfarin oral antikoagülan olarak seçilmiştir ve tedavinin dayanağı olarak kabul edilmiştir. Varfarin ve asenokumarol içeren vitamin K antagonistleri, vitamin K'nın indirgenmesini önler. Diğer vitamin K antagonistleri ile birlikte, en yaygın kullanılan oral antikoagülandır. Aspirin ve plavix gibi varfarin de kullanılan başlıca oral kan sulandırıcılardan biridir. Ancak, diğer ilaçlarda olduğu gibi varfarinin de dezavantajları vardır.^{3,6,8}

Heparinden farklı olarak varfarinin etkileri uygulandıktan 8-12 saat sonrasına kadar gözlenmez. Oral yolla alındıktan sonra tam olarak ve hızla emilir. Gıdalar varfarinin emilimini geciktirebilir ancak emilim oranına etkili olmaz. İdrar ve gaita yoluyla atılırlar.¹

Hamile hastalarda varfarin, plasental bariyeri geçebilir ve özellikle ilk trimesterde fetüs için önemli risk teşkil eder. Gebeliğin ilk haftasında varfarin, heparinle değiştirilmelidir. Bazı hastalar ise daha sonra gebelik boyunca ve doğumda heparin kullanmaya devam edebilirler.^{1,6}

Varfarin düzenli kullanılıyorsa ilacın kompleks farmakodinamiği ve dar bir terapötik indeksle sınırlı oluşu, kullanımı ve doz ayarlaması için kan pıhtılaşma seviyesinin düzenli olarak izlenmesini gerektirir. Varfarinle tedavi edilen hastaların çoğunda antikoagülasyon yetersizdir. Mevcut antikoagülanların uygun şekilde kullanımı ve takip protokolü oluşturma çabalarına rağmen, klinik pratikte sonuçlar beklentilerden uzak olabilir. Bu dezavantajlar, terapötik indeksi daha geniş, etkileşimi daha az ve belirli bir dozdaki antikoagülasyonun seviyesi öngörülebilir olan; etkili, güvenli ve kullanımı kolay yeni nesil oral antikoagülanların geliştirilmesini hızlandırmıştır.^{3,6,7}

Vitamin K antagonistleri oral yolla uygulanabilmekle birlikte ilaç ve gıda etkileşimleri, terapötik etkilerinin yavaş başlaması, düzenli olarak Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) izlenmesi ve doz ayarlanmasını gerektirmesi ve terapötik indeksinin dar olması gibi diğer sakıncaları vardır.²

Varfarinin en önemli yan etkisi kanamadır. Varfarin dozu tavsiye edilen düzeyde olsa bile kanama riskini artırır. Bu ilaç kullanılırken kan sulandırma seviyesi dikkatli ve düzenli olarak testlerle izlenmelidir. Varfarin alınıyorsa, yaralanma, özellikle bir kafa travması olasılığını azaltmak için bazı fiziksel faaliyetleri sınırlamak gerekebilir. Antikoagülan etkisi yakından takip edilip gerekli ayarlamalar yapılmalıdır. Hafif kanamalar için, ilacın bırakılması ve oral K vitamini uygulaması; ağır kanamalar için, IV yoldan yüksek doz K vitamini gerektirir. Kanamayı durdurmak için tam

kan, dondurulmuş plazma veya konsantre pıhtılaşma faktörleri uygulanabilir.^{1,6}

Birçok reçeteli veya reçetesiz ilaç varfarinle etkileşebilir ve tehlikeli olabilecek şekilde INR seviyesini değiştirebilir. Özellikle, bazı antibiyotik ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) varfarinle etkileşebilir. Varfarinin antikoagülan etkisini artıran ve azaltan ilaç etkileşimleri söz konusudur. Örneğin, kronik alkol alımı, barbitüratlar, glutetimid, griseofulvin, rifampin varfarinin metabolize edilmesinde artış ve antikoagülan etkisinde azalmaya yol açar, diğer taraftan akut alkol intoksikasyonu, simetidin (Tagamet®, GlaxoSmithKline Australia Pty. Ltd.) gibi asit reflü ilaçları, klo-ramfenikol, kotrimoksazol, disülfiram, metronidazol, fenilbutazon varfarinin metabolize edilmesini inhibe ederek antikoagülan etkisinde artışa neden olur.^{1,3,6}

Trombolitik ilaçlar

Trombosit tıkanının oluşumu sırasında fibrinolitik mekanizmalar da lokal olarak aktive olur. Fibrin yıkımı (fibrinoliz) esnasında, önce plazminojenden plazmin oluşur. Plazmin pıhtının büyümesini engeller ve yara giderek iyileşirken fibrin ağını yavaş yavaş ortadan kaldırır. Buna göre, bazı hastalarda, akut tromboembolik olaylar plazminojenin plazmine dönüşümünü artıran ilaçlarla önlenebilir. Alteplaz, streptokinaz, antistreplaz, ürokinaz bu tip trombolitik ilaçlardır.

Trombolitik ilaçlar intravenöz yolla uygulanır. Bu ilaçlar; derin ven trombozu, pulmoner emboli, akut miyokard infarktüsü, periferik arteriyel tromboz ve emboli ile kateter ve şantların açılmasında kullanılmaktadır. Trombolitik ilaçların en önemli yan etkisi kanamadır.

Dental cerrahi işlemi yapılacak kan sulandırıcı alan hastaların tedavisi günümüzde önemli ölçüde değişmiştir. Ancak, genel dişhekimiği tedavi uygulamaları ile oral ve maksillofasial cerrahi yaklaşımlarında hala farklılıklar vardır.

Buna göre, kan sulandırıcı ilaçları kullanan hastalar için öne sürülen çeşitli protokoller şu şekilde özetlenebilir:⁴

- Subterapötik INR elde etmek için oral antikoagülan dozunun azaltılması veya geçici olarak kesilmesi
- Heparin veya DMAH'lerle oral antikoagülanların yer değiştirmesi
- Uygulanan oral antikoagülan tedavide değişiklik yapılmaması

Özellikle ayaktan tedavilerde, bir tarafta ilaç dozunun azaltılması, diğer tarafta terapötik olarak antikoagü-

le hastalarda cerrahi işlem sırasında aşırı kanama arasındaki denge önemli bir sorundur. Ancak, son önerilerde tromboemboli komplikasyon riskinin, INR değeri düşük olan hastalarda kanama riskinden ağır basmakta olduğu vurgulanmaktadır. Bundan dolayı oral antikoagülan dozunun değiştirilmemesi veya kesilmemesi önerilmektedir.⁴

Yeni nesil oral antikoagülanlar

Son yıllarda oral olarak uygulanan, sabit dozda, laboratuvar takibine gerek olmayan ve diğer ilaç ve gıdalarla çok etkileşime girmeyen bir dizi yeni nesil oral antikoagülan geliştirilmiş ve çeşitli hastalıkların tedavisi için onaylanmıştır. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz (ISTH) Derneği'nin önerisi göz önüne alındığında, bu ilaçların etki gösterdiği hedefe göre bir terminoloji kullanılması öngörülmüştür. Gelenek-

sel ilaçlara benzer etkinlik gösteren yeni nesil oral antikoagülanlar, hedeflerine göre direkt trombin inhibitörleri (dabigatran eteksilat) ya da faktör X inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) şeklinde sınıflandırılmış olup, Kuzey Amerika ve Avrupa'da kullanım için onaylanmıştır. Rivaroksaban, dabigatran eteksilat ve apiksaban kullanıldığı endikasyonlarda kullanımı için geçtiğimiz yıllarda Türkiye'de de ruhsatlandırılan oral antikoagülanlardır. Bu yeni nesil oral antikoagülanlarla tedavi edilen hastalar için özellikle dental implant cerrahi işlemi daha güvenli ve daha kolay olup, özel izleme gerektirmeyebilir.^{3,7,12-15}

Direkt trombin inhibitörleri

Dabigatran eteksilat Direkt trombin inhibitörleri, fibrinojeni fibrine dönüştüren, fibrin bağlı veya ser-

Tablo II. Dabigatran ve varfarinin kanama eğilimi ve sıklığı¹⁶

	Dabigatran (n=1274)	Varfarin (n=1265)	Risk Oranı (%95 CI)*
Güvenlik Analizi §			
Major kanama-denek sayısı (%)	20 (1,6)	24 (1,9)	0,82 (0,45-1,48)
Ölüm- olay sayısı	1	1	
Kritik organlar içine kanama-olay sayısı	1	9	
İntrakranial	0	3	
Hemartroz	1	5	
Hemoptizi	0	1	
Hemoglobin düzeyinde düşüş veya kan transfüzyonu için ihtiyaç-denek sayısı (%)¶	20 (1,6)	18 (1,4)	
Major veya klinik olarak major olmayan kanama-denek sayısı (%)	71 (5,6)	111 (8,8)	0,63 (0,47-0,84)
Herhangi bir kanama-denek sayısı (%)	205 (16,1)	277 (21,9)	0,71 (0,59-0,85)
Kanama bölgesi-olay sayısı ‡			
İntrakranial	0	3	
İntraokular**	8	9	
Retroperitoneal**	4	1	
İntraartiküler veya intramuskular	8	27	
Gastrointestinal	53	35	
Ürogenital	53	95	
Nazal**	40	107	
Diğer	137	205	

* Risk oranı, tedavi, başlangıç aşamasındaki kanser ve semptomatik pulmoner embolizm ve her ikisi arasındaki etkileşimi içeren Cox modelin kullanımı ile tahmin edilmiştir § Kanamanın güvenlik analizi tedavi için belirlenen sayıdan ziyade (1 hasta çalışma süresince varfarin yerine yanlılıkla dabigatran aldığı saptanmıştır), dabigatran (1273) ya da varfarin (1266) ile tedavi edilen hasta sayısı esas alınarak gerçekleştirilmiştir

¶ Hemoglobin düzeyinde litre başına en az 20 gram azalma veya tam kan veya eritrositlerin en az 2 ünite nakline ihtiyacı olan hastalar bu kategoriye dahildir ‡ Hastalarda birden fazla kanama türü görülebilir

** Bu kanama epizodlarının hiçbirisi major kanama olarak değerlendirilmemiştir.

best trombinin ikisini de inhibe ederek trombus büyümesini engeller. Spesifik, geri dönüşümlü direkt oral trombin inhibitörü olan dabigatranın öngörülebilir antikoagölan etkisi vardır ve varfarine alternatif bir tedavi olabilir. Dabigatran eteksilat, oral uygulamayı takiben aktif formu dabigatrana dönüştürülen bir ön ilaçtır; absorpsiyonu ve dabigatrana dönüşümü hızlıdır.^{3,4,12,16,17}

Atriyal fibrilasyon olan hastalarda sistemik emboli ve inmenin önlenmesi için, varfarinle karşılaştırıldığında dabigatran, eşit etki (her gün iki kez 110 mg uygulandığı zaman) ile üstün güvenlik veya eşit güvenlik ile (günde iki kez 150 mg uygulandığı zaman) üstün etki gösterir. Tablo II'de dabigatran ve varfarine ait kanama sonuçları verilmiştir.^{3,12,16,18,19}

Doz ayarlaması ve rutin INR takibine ihtiyaç olmadan sabit bir dozda stabil antikoagölan verilebilir. Dabigatranın oral biyoyararlanımı yaklaşık %3-7'dir. Bu oran hızlı absorbe edilir ve karaciğerden metabolize edilen kısmının %80'i böbreklerden elimine edilir. Diğer taraftan ilaç ağırlıklı olarak dışkıyla vücuttan atılır. Yüksek plazma konsantrasyonu ile ilacın etkisi 0,5-4 saatte hızlı başlar. Günde iki kez uygulandığında istikrarlı plazma konsantrasyonuna 2-3 gün içinde ulaşılır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakodinamik bir değişiklik için hiçbir kanıt yoktur. Dabigatranın oral biyoyararlanımı düşük olmasına rağmen, bireyler arasında küçük değişkenlikler gösterebilir.^{3,4,12,16,17,19} Yarılanma ömrü, sağlıklı kişilerde 12-14 saat, yaşlılarda 14-17 saat ve ciddi böbrek yetmezliği (örn, kreatinin klerensi (CrCl) <15-30 ml/dakika) olan hastalarda 27 saate kadardır. Yarılanma ömrünün kısa olmasından dolayı, sadece ilacın uygulanmasının kesilmesinin çoğu durumda önemsiz bir kanamayı çözmek için yeterli olduğu düşünülmektedir.^{3,4,16,19} Varfarinin aksine, dabigatranın klinik olarak anlamlı birkaç ilaç ve gıda etkileşimi olduğu görülmektedir. Rifampisin dabigatranın etkisini azaltabilirken, ketokonazol, verapamil ve amiodaron antikoagölan etkilerini artırabilir.^{3,19} Dabigatran kullanırken ek olarak diğer antikoagölanlar, antitrombotikler ve salisilatların alınması kanama riskini artırabilir. NSAİİ ve dabigatranın birlikte kullanımı önemli bir etkileşim göstermemiştir. Bununla birlikte, kullanılan Cox1, Cox2 inhibitörleri olan selektif NSAİİ'lar trombosit agregasyonunu inhibe ederek gastrointestinal kanamaya ve peptik ülser gibi hastalıklara yol açabilir, bu nedenle dabigatran alan hastalarda bu tür NSAİİ kullanımında tedbirli olunmalıdır. Parasetamol ve opioid analjezikler etki mekanizmaları nedeniyle uygun alternatiflerdir.³ Dabigatran kullanan hastaların %15'ten fazlasında gastrit tip yan etkiler, %8-33 minör kanama, %6'dan daha

az major kanama rapor edilmiştir. Buna ek olarak, hastaların %1'den daha azında ilaç aşırı duyarlılığı (ürtiker, döküntü, kaşıntı dahil), allerjik ödem, anafaktik reaksiyon ve anafaktik şok bildirilmiştir.³

Dabigatranın antikoagölan etkisine karşı spesifik antidot İdarusizumab'tır ve Ekim 2015'te FDA tarafından onaylanmıştır. Kısa yarılanma ömrü nedeniyle, ilacın kesilmesi böbrek yetmezliği olan hastalar hariç, minör kanamaları çözümlenmek için yeterli olabilir.^{3,4,20} Dabigatranın antikoagölasyon etkisinin plazma ilaç konsantrasyonu ile iyi korelasyon göstermesi; düşük kanama riski sergileyen etkili bir antikoagölasyona olanak sağlar. Klinik olarak dabigatran kanamasının, DMAH'lerin yol açtığı kanama şekillerinden daha az olduğu düşünülmektedir. Son gelişmeler, dabigatran alan hastalarda doz değişikliği olmadan invaziv dental işlemlerin yapılabileceğini düşündürmektedir. Tüm hastalarla olduğu gibi, pıhtılaşma durumuna bakılmaksızın kanama durumunda, emilebilen jelatin veya oksitlenmiş selüloz granül, dikiş, %5 traneksamik asitli gazlı bez veya basınç gibi lokal hemostatik önlemler uygulanmalıdır. Daha ısrarlı ya da majör kanama için; basınç uygulamak, damar ligasyonu, sıvı replasmanı ve kan ürünleri transfüzyonu gibi destekleyici tedbirler kullanılabilir. Bu önlemlere ek olarak, rekombinant faktör VII (rFVIIa), protrombin kompleks konsantreleri ve/veya hemodiyaliz düşünülebilir.^{3,12,19}

FX inhibitörleri

Bunlar rivaroksaban ve apiksabandır.

Rivaroksaban Rivaroksaban oral antikoagölan bir ilaç olup; selektif, geri dönüşümlü, faktör X pıhtılaşma inhibitörüdür. Protrombinaz kompleksine bağlanarak serbest faktör X'u inhibe eden oksazolidon'un bir türevidir. Bu inhibisyon, trombin ve trombus oluşumunu önleyen koagölasyon kaskadının intrinsek ve ekstrinsek yollarını bozar. Varfarinin aksine, dabigatran ve rivaroksaban pıhtılaşma kaskadının spesifik adımlarını hedefleyerek çalışan nispeten küçük moleküllerdir. Bu ilaç, trombinin inhibe etmediği gibi trombosit agregasyonu üzerinde doğrudan etkisi de yoktur.^{3,4,7,17,19} Emilimi ve 2,5-4 saatte etkisinin başlaması hızlıdır: Kararlı duruma gelir gelmez, yarılanma ömrü, sağlıklı kişilerde 5-9 saat, azalan total ve renal klerensi nedeniyle yaşlılarda 11-13 saattir. İlacın oral biyoyararlanımı %80-100 ve etki süresi 10-18 saattir. Karaciğer tarafından metabolize edilir. İdrar (%66) ve dışkı (%28) ile atılır. Kreatin klerensi dakikada 30 ml'den daha az olan hastalarda kontrendike olan bu ilacın hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.^{3,4,7,17}

Nispeten az sayıda ilaç-ilaç etkileşimleri olduğu bildirilmektedir ve gastrointestinal sistemden emilimini yiyecekler etkilemez. Rivaroksaban alan hastalarda nonsteroid ve opioid analjezikler dikkatle kullanılmalıdır. HIV hastalarında kullanılan, mantar enfeksiyonlarında tercih edilen proteaz inhibitörlerinin yanı sıra sistemik azol antimikotiklerin (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazole) birlikte kullanılması önerilmez.^{3,4,17} Rivaroksaban alan hastaların yaklaşık %1-10'unda yan etki oluşmuştur. Bu hastaların %1-2'sinde major kanama, %4-7'sinde minör kanama, %1'inde ise bulantı ortaya çıkmıştır.³ Rivaroksabanın antikoagülan etkisini tersine çevirmek için antidotu andexanet alfadır. Ancak, etkisinin kısa süreli olması nedeniyle, ilacın kesilmesi, kalıcı minör kanamayı durdurmak için yeterli olabilir. Şiddetli veya hayatı tehdit eden kanamalarda, kan ürünleri transfüzyonu, rekombinant Faktör VIIa veya protrombin kompleks konsantresi (PCC) kullanılması gerekebilir.^{3,20}

Bu ilaç rutin INR takibine ihtiyaç olmadan, sabit bir dozda stabil antikoagülasyon sağlar. Bununla birlikte, acil bir durumda, antikoagülan seviyesinin ölçülmesi gerekli olabilir. Anti-faktör X testinin rivaroksabanın (DMAH'ler kadar) antikoagülan etkisinin en doğru ölçümü olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak,

bazı yazarlar antikoagülan etkisinin ölçümü için rivaroksabanın spesifik kalibrasyonu ile aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanının (PT) kullanılabilir olabileceğini de önermektedirler. Aktif aPTT ve HepTest doza bağlı olarak uzamaktadır, ancak rivaroksabanın farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için tavsiye edilmemektedir.^{3,4,7}

Apiksaban Apiksaban oral olarak kullanıldığında aktive olan, güçlü, etkisi geri dönüştürülebilir, kompetitif, oldukça seçici ve doğrudan hareket eden serbest ve protrombinaz bağlı faktör X'un direkt inhibitörüdür. Apiksaban büyük ölçüde (%87) protein bağlı ve sınırlı ekstrasvasküler dağılımından dolayı küçük bir dağılım yoğunluğu vardır. Apiksaban dolaylı olarak trombin oluşumunu azaltarak trombosit agregasyonunu inhibe eder. Apiksabanla oluşturulan faktör X inhibisyonu, hemostatik fonksiyonu korur. Ağızdan alındığında, apiksabanın biyoyararlanımı %50'den yüksektir ve 3 ila 4 saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Dozun sıklığına bağlı olarak yarılanma ömrü değişiklik gösterir; günde iki kez uygulandığı zaman yarılanma ömrü 8-11 saat, günde bir kez uygulandığı zaman yarılanma ömrü 12-15 saattir. Karaciğerde metabolize edilir, böbrek (%30) ve feçes (%70) yoluyla elimine edilir.^{2,4,17,21-23}

Tablo III. Cerrahi girişim öncesi ilaçların kesilmesi gereken zaman aralıkları²⁴

İlaçlar	Cerrahi girişim öncesi verilmemesi gereken süre
Fraksiyone olmayan heparin	4-6 saat
Düşük molekül ağırlıklı heparin	12 saat
Fondaparinux	36-42 saat
Rivaroksaban	22-26 saat
Apiksaban	20-30 saat
Kumadin	5 gün - INR 1,5'in altında ise
Hirudin	8-10 saat
Agratroban	4 saat
Dabigatran	24-34 saat
Kangrelor	1 saat
Klopidogrol	5 gün
Tiklodipin	10 gün
Prasugrel	7 gün
Tikagrelor	5 gün
Silastozol	42 saat
Aspirin	7 gün
Apsiksimab	48 saat
Tirofiban	8-10 saat

Tablo IV. Oral Antikoagülanların endikasyonları ve farmakolojisi^{19,25}

	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Endikasyonlar	DVT,PE AF'da trombozun engellenmesi Tekrarlayan MI'nin engellenmesi MHV	AF'da CVA'nın engellenmesi Elektif THR'de VTE profilaksisi,TKR	Elektif THR'de VTE profilaksisi,TKR	Elektif ortopedik cerrahide VTE profilaksisi, AF'da inme ve sistemik embolinin önlenmesinde
Doz ve uygulama	INR'ye göre titre edilmesi Günde bir kez	AF için BD 100-150mg THR/TKR için günlük 220mg	1x1 10mg	1x1 ya da 2x1
Etki alan(lar)ı	Faktör II, VII, IX ve X Protein C ve S	Trombin	Faktör X	Faktör X
Oral Biyoyararlanım	~%100	%3-7	%80-100	>%50
Pik plazma konsantrasyon zamanı (T _{max})	2-8 saat	2-4 saat	2.5-4 saat	3-4 saat
Yarılanma ömrü (T _{1/2})	20-60 saat	12-17 saat Ağır böbrek yetmezliğinde 28 saate kadar	5-13 saat	2x1 uygulamada 8-11 saat, 1x1 uygulamada 12-15 saat
Metabolizma	İlk olarak CYP2C9 (Karaciğer)	Plazma/karaciğerdeki hidrolizi katalize eden esteraz	Karaciğer: CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2	Karaciğer
Böbrekten atılımı	%90-100	%80-85	%66	%30
İzlenme gerekliliği	Normal INR	-	-	-

AF: Atriyal Fibrilasyon, CVA: Serebrovasküler atak, CYP: Sitokrom P, DVT: Derin venöz trombozu, INR: Uluslararası düzeltme oranı, MHV: Mekanik kalp kapağı, MI: Miyokard infarktüsü, PE: Pulmoner emboli, THR: Total kalça protezi, TKR: Total diz protezi

Apiksaban, CrCl'i dakikada 15 ml'den daha az olan diyaliz hastalarında veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez. Böbrek hastalığı ciddi olan (CrCl 15-29 ml/dakika) ve hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Plugh sınıf A veya B) olan hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir. Apiksaban metabolizması, CYP3A4/5 enzim kompleksini inhibe eden veya indükleyen diğer bileşiklerle ilaç etkileşimlerine maruz kalır. Apiksaban ile tedavi edilen hastalarda CYP3A4'nin güçlü inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi kontrendikedir. Azol antifungal ajanlar, CYP3A4/5'nin potansiyel inhibisyonu nedeniyle apiksaban kullanımına başlanmadan 14 gün önce kesilmeli veya kaçınılmalıdır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), simetidini ve diltizem gibi CYP3A4/5'nin hafif inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır. Doz ayarlaması vücut ağırlığı, cinsiyet veya yaş için gerekli değildir.²¹⁻²³ Ağırlıklı olarak reaktif metabolitlerin oluşumu ve ilaç etkileşimleri için minimal bir potansiyeli vardır. Apiksabanın farmakokinetik profili

günlük bir ya da iki kez verilen dozu ile uyumludur. Apiksabanın etkisi vitamin K alımından bağımsızdır. Özel gruplarda da (yaşlı bireylerde, obez kişilerde, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda) güvenli ve etkin bir profili vardır. Yiyeceklerle ya da yiyecek olmadan uygulanabilir.^{2,4}

Apiksabanın yan etkileri kanama ve mide bulantısıdır. Apiksaban için antidot andexanet alfadır.²²

Yıllardır kanamalı diş tedavilerinin planlanmasında antikoagülanların kullanımı büyük tartışmalara yol açmıştır. İnvaziv dental işlemlerde yeni nesil oral antikoagülanların kullanılmasında temel kaygı bir antidot eksikliği nedeniyle kanamadır. Cerrahi işlem öncesi ilaçların kesilmesi gereken zaman aralıkları Tablo III'te verilmiştir. Apiksaban, geleneksel antikoagülasyon için iyi bir alternatif oluşturabilir.^{2,24} Hastalar oral (rivaroksaban, apiksaban, dabigatran, edoksaban) ya da subkutan (fondaparinux) olarak bu ilaçların uygulamasında günlük rutinlerine devam edebilirler.¹⁴ Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban

ve varfarinin farmakolojik özellikleri Tablo IV'te özetlenmiştir.^{19,25}

GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Yeni nesil oral antikoagülan alan hastalar için diş tedavisi ve kanama yönetimi önerileri literatürde henüz kesin değildir ve klinik deneyimlere dayanmamaktadır. Dişhekimliğine ilişkin yeni nesil oral antikoagülanlar ile ilgili çok az sonuç bulunmuştur. Yeni nesil oral antikoagülanların dişhekimliğinde oluşturduğu risk, diş çekimi, diş ve/veya periodontal cerrahi gibi kanamalı işlemlerle ilişkilidir. Son çalışmalar, laboratuvar takibi gerektirmediği için yeni nesil oral antikoagülanların kanama profilinin varfarinden daha elverişli olduğunu göstermiştir. Ancak yeni nesil antikoagülanlarla tedavi edilen hastalarda, özellikle acil veya programlanmış cerrahi işlemlerde, beklenmeyen trombotik veya kanamalı komplikasyon olasılıklarını değerlendirmek için koagülasyon testlerine de ihtiyaç duyulur. Bu ilaçların öngörülebilir ve istikrarlı antikoagülan etkileri vardır ve ilaç etkileşiminde daha düşük riskleri vardır. Böylece bu ilaçlarla birlikte diş tedavisi daha güvenli ve daha kolay olabilir.^{2,7,8}

Çoğu yazar, oral antikoagülanlara ara verilmesine bağlı tromboembolik riskin, kanama riskinden daha çok olduğunu kabul etmektedir ve bundan dolayı doz kesilmeksizin diş tedavilerinin yapılabileceğini belirtmektedirler. Bu derlemede tartışılan üç yeni nesil oral antikoagülanı böbrekler, bir dereceye kadar elimine eder. Bu ajanlardan bir veya daha fazlasının terapötik indeksinin varfarinden daha geniş olması mümkündür; böylece faydalı antitrombotik etkileri koruyarak kanama riskini azaltır. Komorbiditeler veya önemli kanama beklenen yüksek riskli diş işlemleri olan hastalarda, hastanın doktoruna konsülte edilerek, yeni nesil oral antikoagülanlar operasyon-

dan 12-14 saat önce kesilebilir. İlaça postoperatif 24 saatte yeniden başlanması gerekir. Ancak, son karar hastaya, cerraha ve cerrahi işlemin kanama riskine bağlıdır. Oral antikoagülan tedavisinin aynı kalması, değiştirilmesi veya durdurulup durdurulmayacağı olası kanama komplikasyonlarına göre belirlenmelidir. Kanama risklerine göre dental işlemler ve öneriler Tablo V'te verilmiştir.^{4,8,17}

Bugüne kadar, dabigatran alan diş hastalarında kanama durumundaki spesifik tedbirleri destekleyen klinik çalışma yoktur. En güncel bilgiler, dabigatran alan hastalarda doz değişikliği olmadan invaziv dental işlemler yapılabileceğini göstermektedir.³ Yeni nesil oral antikoagülan uygulanan hastalarda çoğu dental ameliyat sonrası kanama küçüktür, yaşamı tehdit etmez ve pıhtılaşma durumuna bakılmaksızın, lokal hemostatik önlemler kanama durumunda kullanılabilir. Bu lokal hemostatik önlemler; emilebilen jelatin veya okside selülöz granül, süturlar, %5 traneksamik asit emdirilmiş gazlı bez, elektrokoterizasyon, topikal trombin tozu, mikrokristalin, fibrin yapıştırıcı, lokal basınç, günde 4 kere olmak üzere 2 gün traneksamik asitli ağız gargaralarıdır. Tromboemboli riski nedeniyle, tedavi eden hekime önceden danışılmadan dabigatran kesilmemelidir. Fransız Tıp ve Çene Cerrahisi Derneği, oral antikoagülan alan hastalarda, inferior alveolar sinir bloğu da dahil olmak üzere, blok anestezi tekniklerinin kullanımını önermemektedir. Diğer yandan, İngiliz Hematoloji Standartları Komitesi sadece INR'nin 3,0'ın altında olması durumunda inferior alveolar sinir bloğunun güvenli olduğundan bahsetmektedir. Bu hastalarda daha güvenli olduğu ve hemorajik komplikasyonlara daha az neden olduğu için intraligamenter ve intraseptal lokal anestezi tekniklerinin kullanılması önerilmektedir.^{3,4,8} Dental işlemden 24 saat önce INR değerleri elde

Tablo V. Kanama risklerine göre dental işlemler ve işlem öncesi öneriler²⁰

Dental İşlemler	Tahmini Kanama Riski	İşlem Öncesi Öneriler
Supragingival ölçüm Basit restorasyonlar Lokal anestezi	Düşük	Terapötik antikoagülas-yona devam
Subgingival ölçüm Subgingival preparasyon, restorasyon Standart kanal tedavisi Basit diş çekimleri Rejyonal anestezi	Orta	Terapötik antikoagülas-yona devam
Geniş cerrahi Apikal rezeksiyon Alveolar cerrahi (kemik çıkartılması)	Yüksek	Antikoagülas-yonun azaltılmasının düşünülmesi

edilmeli, anti-vitamin K alan hastalarda INR değeri sabah saatlerinde istenmelidir. Terapötik aralığı 2-4 veya daha düşük INR değeri olan hastalarda, basit tek diş çekimleri için tedavinin değiştirilmesi veya durdurulmasına ihtiyaç yoktur. Elde edilen INR değeri 3,5'den daha büyük olan hastalarda daha komplike oral cerrahi işlemler ve invaziv diş işlemlerinden önce doz ayarlama ya da tedavinin değiştirilmesi için heki-me sevk edilmelidir.^{4,8}

Karaciğer hastalığı, kemik iliği bozuklukları, safra yolları tıkanıklığı, malabsorpsiyon, böbrek hastalığı ve lösemi gibi kanserlerin komorbid durumları var olan bir kanama problemini artırabilir. Oral antikoagölan ilaç kullanan hastalarda oral dokuların enf-lamasyonu minör işlemlerde dahi aşırı kanamaya katkıda bulunabilir. Bu hastalara cerrahi diş işlemleri yapılmamalı, hastane koşullarında ağız, diş, çene cerrahisi uzmanları tarafından yapılmalıdır. Rutin dental işlemlerden sonra antibiyotikler, antifungaller, NSAİİ ve diğer trombosit agregasyon inhibitörlerini içeren ilaçların birlikte kullanımı yeterli hemostaz oluşmasını etkileyebilir.⁴ Antikoagölan ilaç kullanan hastalarda kanama kontrolüne daha fazla zaman tanımak için günün erken saatleri ve haftanın ilk günlerinde diş işlemlerini planlamak diğer pratik öneriler olabilir. Antikoagölan kullanımı geçici ise (örneğin, kalça veya diz protezi sonrası venöz tromboemboli profilaksisi) ve diş işlemi acil değilse, antikoagölan kesilinceye kadar elektif diş işlemlerinin ertelenmesi düşünülür.⁸

Ağrı kontrolünde parasetamol; antikoagölan tedavi alan hastalar için güvenli bir analjezik ilaç olarak kabul edilmektedir; normal dozlarda alınabilir ve hiçbir kontrendikasyonu yoktur. Hematoloji Standartları için İngiliz Komitesi'nin önerilerine göre varfarin alan hastalarda diş cerrahi işlemini takiben analjezik olarak nonselektif NSAİİ reçete edilmemelidir. Bu ilaçlar trombosit agregasyonunu inhibe eder ve Gİ kanama ve peptik ülser ve/veya perforasyona neden olabilir. Yükselmiş INR düzeyinden bağımsız olarak, varfarine eşlik eden NSAİİ tedavisi sırasında kanamada artış görülebilir. Diğer antikoagölanlarla yeni nesil oral antikoagölanların bağlantısı, trombosit inhibitörleri (aspirin, klopidogrel, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor ve diğerleri), opioid analjezikler ve NSAİİ'nin kanama riskini artırdığı şeklindedir. Cox2 inhibitörlerinin, prospektif insan çalışması olmamasına rağmen invaziv dental işlemleri takiben kanama süresini artırması olası değildir. Potansiyel bir farmakolojik etkileşime bağlı olarak kaçınılması gereken rivaroksabanın aksine, dabigatran alan hastalara makrolid antibiyotikler (özellikle eritromisin ve klaritromisin) reçete edilebilir.^{4,8,12}

Daha spesifik olarak, yeni nesil oral antikoagölan tedavilerin (dabigatran ve rivaroksaban dahil) basit dental işlemleri (örneğin; üç diş implantı, üç diş çekimine kadar ve periodontal cerrahi işlem) kolaylaştırmak için kesintiye uğramaması gerektiği tavsiye edilmektedir.³ Dental implant yerleştirilmesinde kanama riskinin düşük (minör cerrahi işlem) olduğu ve bu nedenle oral antikoagölan varfarinin dozunun değiştirilmesine veya ara verilmesine ihtiyaç olmadığı kabul edilmiştir. Dental implant yerleştirme basit diş çekimi ile karşılaştırıldığında, implant yerleştirme sonrası potansiyel kanama insidansı daha düşüktür ve daha iyi hemostaz sağlayan primer flap kapatmaya imkan verir. Dental implant cerrahi işleminde lokal hemostaz uygulayarak, varfarinle tedavi olan hastalarda doza ara vermeden veya değiştirmeden kanama komplikasyonlarını önlemenin mümkün olduğu gözlenmiştir. Bu durum, bu cerrahi işlemlerin ayaktan yapılmasına olanak sağlar.^{7,12}

Dabigatran gibi yeni nesil oral antikoagölanlar vitamin K antagonistlerinin etkisini zayıflatır böylece hastalarda laboratuvar izlemesi gerektirmez. Bununla birlikte, bu yeni nesil antikoagölanlarla tedavi edilen hastalarda beklenmedik bir kanama veya trombotik komplikasyon oluşursa acil cerrahi işlem ihtiyacı olduğu zaman ya da dental implant yerleştirilmesi gibi planlanmış girişimlerde, koagülasyon testi yapılması gerekir. Genel olarak, rutin uygulanan laboratuvar testleri dabigatran alan hastaların antikoagülasyon seviyesini değerlendirmek için tasarlanmamıştır. Bazı testler bu ilaçlar için plazma seviyelerini değerlendirmeye izin vermesine karşın, pahalı tekniklerdir ve yaygın kullanılmamaktadır. Dental implant cerrahi işlemi, dabigatran alan hastalarda son doz alındıktan 12 saat sonra güvenle yapılabilir, lokal hemostatik önlemler uygulanır ve cerrahi işlemden 8 saat sonra ilaç reçete edilir. Bununla beraber, cerrahi işlem sonrası dabigatran uygulamasına yeniden başlamak için doğru zaman; cerrahi işlem yapılan bölgedeki kanama riski, tromboproflaksiye devam etme ihtiyacının aciliyeti ve hastanın bireysel hemostaz durumu ile belirlenir. İmplant yerleştirme, yeterli ve uygun hemostaz sağlayan dabigatran alan hastalar için kanama riski düşük olan bir işlemdir.¹²

Oral antikoagölan alan hastalarda diş çekiminin en az travmatik şekilde yapılması gerektiği bilinmektedir. Diş çekimi öncesinde antikoagölan tedavinin kesilmesinin gerekli olmadığı bildirilmiştir. Tek başına suture gibi lokal hemostaz tekniklerinin hemorajik komplikasyonları önlemek için yeterli olduğu ve antikoagölan tedaviyi azaltmanın gerekli olmadığı belirtilmiştir. Tromboembolizm riskinin kanama riskinden daha ağır bastığı ve INR değeri 4,0'a kadar olan hastaların

linik olarak önemli postoperatif kanamaları olmadığı sonucuna varılmıştır.⁴ Birden fazla diş çekimi, ya da oral/maksillofasiyal cerrahi işlem gerektiren hastalarda, kanama riski ve böbrek fonksiyonunun belirlendiği süre ile, dabigatran/rivaroksaban'ın kesilmesi düşünülmelidir. Ancak, daha önce belirtildiği gibi, dişhekimleri hastanın doktoruna önceden konsülte etmeden oral antikoagülanları kesmemelidir.³

Dabigatran veya rivaroksaban alan diş hastalarının tedavisinde önemli hususlar aşağıda belirtilmiştir.^{3,4,7,12}

- Dabigatran veya rivaroksaban alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda güncel bilgilere dayanarak, ilacı kesmeksizin invaziv dental işlemler yapılabilir
- Tüm işlemler en son dozdan sonra mümkün olduğu kadar geç yapılmalıdır
- Bu hastalarda lokal hemostatik önlemler rutin olarak kullanılmalıdır
- Oral /maksillofasiyal cerrahi işlem gerektiren hastalarda, her zaman tedavi eden doktoruna konsülte edilerek, cerrahi işlem öncesinde en az 24 saat, böbrek yetmezliğinde daha uzun süre oral antikoagülanların kesilmesi gerekebilir (cerrahi işlem öncesi ilaçların kesilmesi gereken zaman aralıkları Tablo V'de verilmiştir). Buna ek olarak cerrahi işlemden 6 ile 12 saat öncesi TT ve aPTT testi yapılmalıdır. Çıkan sonuçlar referans değeri aralığında ise, dabigatranın antikoagülan etkisinin azaldığına işaret etmektedir. Eğer antikoagülan kesilmesi güvenli değil ve kapsamlı ağız cerrahisi gerekiyorsa, perioperatif subkutan DMAH veya fraksiyone olmayan heparinin uygun dozu ile antikoagülasyon bağlantısı önerilmektedir
- Dabigatran ve rivaroksaban cerrahi işlem öncesi kesildiyse, postoperatif olarak kalıcı bir pıhtı oluştuğu zaman (genellikle postoperatif 24-48 saat) yeniden başlanmalıdır
- Postoperatif kanama olursa, oral antikoagülan kesilmeli, lokal hemostatik önlemler uygulanmalı ve hastanın hekimi ile irtibata geçilmelidir
- Dabigatran alan hastalar için, eritrosit süspansiyonu (PRC) veya taze dondurulmuş plazma (FFP), eğer gerekirse ayrıca hemodiyaliz ve +/- rFVIIa düşünülmelidir
- Rivaroksaban alan hastalar için, PRC veya FFP ile transfüzyon ve varsa, protrombin kompleks konsantresi veya rFVIIa verilmesi düşünülmelidir

- Dabigatranla NSAİİ'lar ve salisilatlar dikkatli kullanılmalıdır. Parasetamol ve opioidler kabul edilebilir alternatiflerdir
- NSAİİ'lar, salisilatlar, makrolid antibiyotikler (özellikle eritromisin ve klaritromisin), flukonazol ve opioidler rivaroksaban ile dikkatle kullanılmalıdır
- Rivaroksaban ile ketokonazol, itrakonazol ve vorikonazoldan kaçınılmalıdır.

Klasik varfarine göre yeni nesil dabigatran eteksilat ve rivaroksabanın avantajları; öngörülebilir farmakokinetiği, sınırlı gıda ve ilaç etkileşimleri, etkisinin hızlı başlaması ve kısa bir yarılanma ömrü olmasıdır. Düzenli olarak izlenmesi veya doz titrasyonu gerektirmez.³ Apiksaban ise en son tanıtılan direkt oral antikoagülandır. Dabigatran ve rivaroksabanla terapötik endikasyonları aynı olan, geri dönüşümlü, oral olarak uygulanan faktör X inhibitörüdür. Alındıktan sonra yaklaşık %60 oral biyoyararlanımı ile birlikte 1-3 saat içinde yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. İlacın yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir ve neredeyse tamamen safra yoluyla atılır. Normal kanamalarda, bir sonraki dozun gecikmesi ya da kesilmesi kanamayı çözmek için yeterli olabilir. Acil durumlarda, rekombinant faktör VIIa, rekombinant faktör X veya aktive trombin kompleksler kullanılabilir. Bununla birlikte, kanama durumunda apiksabanın doğru yönetimi için çok az veri vardır ve bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.²⁶ Apiksaban en son pazarlanan (2013) direkt antikoagülanlardan biri olduğu için, bu ilacı alan diş hastalarının tedavisi ile ilgili veriler çok azdır. Genel olarak, dabigatran ve rivaroksabanla aynı endikasyonlar geçerli olabilir. Kanamayı artıracak sistemik rahatsızlığı olmayan kişilerde dental cerrahi işlem öncesi apiksabanın kesilmesi için bir zorunluluk yoktur. Rivaroksabana benzer olarak, güçlü CYP3A4 ve Pgp inhibitörlerinin uygulanması kontrendikedir.²⁶

Farklı çalışmaların sonuçlarına dayanarak, apiksabanın esas ve en sık görülen yan etkisi kanama olmasına rağmen, geleneksel antikoagülasyona iyi bir alternatif ve makul bir tedavi seçeneği olabileceği görülmektedir. Bazı hastalarda, düzenli laboratuvar izlemesine ihtiyaç olmadığı halde, doz ayarlaması gerekmektedir. Kanamaya yol açabilecek dental işlemlere ihtiyaç olan hastalara yeni nesil oral antikoagülanların uygulanmasında; dental işlemlerin invaziv olması, ilacın yarılanma ömrü, böbrek fonksiyonu, komorbiditeler, tromboembolik olay riski dikkate alınmalıdır. Dental işlemin invaziv olması kanama riski ile ilişkilidir. Minör kanama riski basit diş çekimleri

Tablo VI. Yeni nesil oral antikoagülan alan hastalarda dental işlemler için öneriler^{2,26}

Yeni nesil oral antikoagülanlar	Minör cerrahi işlemler (düşük-orta risk) ^a	Majör cerrahi işlemler ve/veya komorbiditeler (yüksek risk) ^b
Dabigatran	Normal böbrek fonksiyonu olan ve bozulmuş hemostaz için diğer riskleri olmayan hastalarda günlük doz kesilmez	Böbrek yetmezliği ve kanama riskine bağlı cerrahi işlem öncesi dabigatranın ≥ 24 saat kesilmesi. Cerrahi sonrasında en az 24 saatte ilaca yeniden başlanması
Rivaroksaban	Normal böbrek fonksiyonu olan ve bozulmuş hemostaz için diğer riskleri olmayan hastalarda günlük doz kesilmez	Böbrek yetmezliği ve kanama riskine bağlı cerrahi işlem öncesi rivaroksabanın ≥ 24 saat kesilmesi. Cerrahi işlem sonrasında en az 24 saatte ilaca yeniden başlanması
Dabigatran	Son dozdan mümkün olduğu kadar uzun süre sonra cerrahi işlem yapılır, lokal hemostatik önlemler kullanılır	Cerrahi işlem öncesinde ilaç 2 veya 3 yarılanma ömründen önce kesilmelidir. Böbrek yetmezliği için kesilme süresi ayarlanır
Dabigatran, Rivaroksaban, Apiksaban	Uygulama değiştirilmez, lokal hemostatik önlemler kullanılır	Cerrahi işlem öncesi uygulama 24 saat kesilir ve cerrahiden en az 24 saat sonra hemostaz tamamlanınca ilaca yeniden başlanır
Dabigatran	İlaç kesilmez, lokal hemostatik önlemler kullanılır (mekanik basınç, suture ve lokal hemostatlar)	Hastanın doktoruna konsülte edilerek, cerrahi işlem öncesi: <ul style="list-style-type: none"> • İlacın 24 saat kesilme düşüncesi (böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak ≥ 48 saat) • Başka bir antikoagülan ile değiştirilmesi • aPTT kontrolünün düşünülmesi • Operasyon sonrası 24-48 saatte dabigatranın yeniden başlanması

^aDüşük-orta risk; lokal anestezi infiltrasyonu, basit tek diş çekimi, yumuşak doku biyopsisi (≤ 1 cm), supragingival profilaksi, rubber dam yerleştirilmesi, restorasyonlar, kron preparasyonu, kanal tedavisi, implantın protetik rehabilitasyonu, band ve braket çıkarılması, tel yerleştirme. Orta risk; lokal anestezi sinir blokajı, çoklu diş çekimi (≤ 3 diş), yumuşak doku biyopsisi (1-2,5 cm), tek implant yerleştirme, ultrasonik ölçekleme, bir-iki kadranda (6-12 diş) subgingival ölçekleme, lokalize periodontal cerrahi (≤ 3 diş). ^bYüksek risk; Çoklu diş çekimi (>3 diş), periostal flep ve osteotomi gerektiren cerrahi çekim, yumuşak doku biyopsisi (>2.5 cm), kemik biyopsisi, torus operasyonu, çoklu implant yerleştirme, derin subgingival küretaj, periodontal cerrahi (>3 diş), kemik manipülasyonu ile endodontik cerrahi. Komorbiditeler; böbrek yetmezliği, ileri yaş, major kardiyak, respiratuvar veya karaciğer hastalıkları, antitrombosit tedavi

(<3 diş) ve 45 dakikadan daha kısa süren cerrahi işlemler; majör kanama riski ise çoklu diş çekimleri (>3 diş) ve 45 dakikadan daha uzun süren cerrahi işlemler ve baş ve boyun kanserlerindeki cerrahi işlemlerdir. Böbrek fonksiyonu ile ilgili olarak ise CrCl kullanılmıştır. Apiksabanın yarılanma ömrünün 12 saat olduğu göz önüne alındığında, son ilaç dozunun yüksek kanama riski olan cerrahi işlemden 2-4 gün önce, daha az kanama riski olan cerrahi işlemden ise 24 saat önce alınması önerilmiştir. Düşük kanama riskli cerrahi işlem durumunda apiksaban işlem sonrası 24. saatte, günde iki kez 5 mg dozda yeniden başlanmalıdır. Yüksek kanama riski olan cerrahi işlem durumunda ise apiksaban işlem sonrası 2-3. günde, günde 2 kere 5 mg dozda (tromboemboli riski yüksek olan hastalarda günde 2 kez 2,5 mg'a düşürme olasılığı ile birlikte) başlanmalıdır. Dental iş-

lemlerde apiksabanın kullanımı ile ilgili olarak, antitrombotik tedavi gerektiren hastalar için kanıta dayalı ilkelerin oluşturulması için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.²

Yeni nesil oral antikoagülan alan hastalarda dental işlemler için öneriler Tablo VI'da özetlenmiştir.

SONUÇ

Dabigatran eteksilat, rivaroksaban ve apiksaban, uzun süre antikoagülan tedavi gerektiren, çeşitli hastalıklar ve tıbbi koşullardan etkilenen hastaların tedavisi için en son çıkan üç ilaçtır. Yeni nesil oral antikoagülan ajanlardan dabigatran eteksilat direkt trombin inhibitörü, rivaroksaban ve apiksaban ise faktör X inhibitörü olarak işlev görür. Bu ilaçlar için antidot olsa dahi, yeni nesil oral antikoagülan alan

hastaların dental cerrahi tedavilerinde işlemlere bağlı düşük kanama riski için özel dikkat gerektirir. Genellikle, tek diş çekimi gibi basit cerrahi işlemlerde yeni nesil oral antikoagülanların uygulamasına ara verilmesine ihtiyaç yoktur. Ancak, büyük cerrahi tedavilerde ve/veya böbrek yetmezliği, ileri yaş veya antitrombosit tedavi alan hastalarda yeni nesil oral antikoagülanların uygulamasının durdurulması düşünülmelidir. Yeni nesil oral antikoagülanlarla tedavi edilen hastaların sayısı artmasına rağmen, bu grup

hastalarda dental tedavi için henüz kanıta dayalı belirlenmiş öneriler mevcut değildir. Bu nedenle, dental cerrahi işlemlere bağlı hemostaz ve kanama riskini incelemek için klinik olarak ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. O zamana kadar dişhekimlerinin, uygun tedavi planlamalarını yapmak ve gerekli değişiklikleri belirlemek için hastalarıyla görüşmeleri ve riskleri karşılaştırmak için de mevcut çalışmalarını esas almalarında yarar vardır.

Kaynaklar

1. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Hematopoietik sisteme etkili ilaçlar. Oktay Ş, çeviri editörü. Farmakoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri Ltd Şti.; 1997, s.193-203.
2. Lopez-Galindo M, Bagán JV. Apixaban and oral implications. J Clin Exp Dent. 2015;7:528-34.
3. O'Connell JE, Stassen LF. New oral anticoagulants and their implications for dental patients. J Ir Dent Assoc. 2014;60:137-43.
4. Dinkova A, Kirova D, Delev D. Management of patients on anticoagulant therapy undergoing dental surgical procedures. J of IMAB. 2013;19:321-26.
5. <http://www.anticoagulationeurope.org/conditions/anticoagulation-therapy>. Erişim tarihi: 10 Nisan 2016.
6. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/TheImpactofCongenitalHeartDefects/Anticoagulation_UCM_307110_Article.jsp#.Vt7IG314Zlc. Erişim tarihi: 18 Mart 2016.
7. Gomez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernandez-Cejas E, Delgado-Ruiz RA, Markovic A, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. Clin Oral Implants Res. 2016;27:730-3.
8. Paraschiv C, Esanu I, Ghiuru R, Manea P, Munteanu D, Gavrilescu CM. Dental implications of the new oral anticoagulants. Romanian Journal of Oral Rehabilitation. 2015;7:30-6.
9. <http://www.anticoagulationeurope.org/conditions/antiplatelet-therapy>. Erişim tarihi: 8 Nisan 2016.
10. Ueno M, Kodali M, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Role of platelets and antiplatelet therapy in cardiovascular disease. J Atheroscler Thromb. 2011;18:431-42.
11. The Antiplatelets: Treating Heart Disease, Heart Attacks, and Strokes. Consumer Reports Best Buy Drugs. 3.
12. Gomez-Moreno G, Fernandez-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. Clin Oral Implants Res. 2016 Jan 16. doi: 10.1111/clr.12785.
13. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2012;110:453-60.
14. Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. Novel anticoagulants: General overview and practical considerations for dental practitioners. Oral Dis. 2016;22:23-32.
15. <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/Titck/Dynamic/29e90ad726418.pdf>. Erişim tarihi: 9 Eylül 2016.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ, RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361:2342-52.
17. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. Crowther. Blood. 2010;115:15-20.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51. Erratum in: N Engl J Med. 2010;363:1877.
19. O'Connell JE, Stassen LF. New oral anticoagulants and their implications for dental patients. J Ir Dent Assoc. 2014;60:137-43.
20. Lim HY, Ho P. Direct oral anticoagulants in dental patients including the frail elderly population. Dent J. 2016;4:1-10.
21. Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, Llau JV, Sierra P, Torres LM. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: A question without answers. Thromb Haemost. 2013;110:515-22.
22. Jackson LR 2nd, Becker RC. Novel oral anticoagulants: Pharmacology, coagulation measures, and considerations for reversal. J Thromb Thrombolysis. 2014;37:380-91.

23. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523-32.
24. Agajan Rahmanov. Kanama bozukluğu ve oral antikoagülan tedavi gören hastalarda dişhekimliğinde acil müdahale stratejileri [bitirme tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD; 2013.
25. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Anticoagulation monitoring and reversal strategies for dabigatran, rivaroxaban, and apixaban: A review of clinical effectiveness and cost. *CADTH Therapeutic Reviews*. 2012 Apr.
26. Costantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: A discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health*. 2016;16:5.

Yazışma Adresi:

Dr. Ayşe BULUT
Kapadokya Meslek Yüksekokulu Ağız ve Diş Sağlığı Programı
Mustafapaşa, Ürgüp/NEVŞEHİR
Tel: 0 312 418 02 29 • e-posta: draysebulut@gmail.com

