

DİŞ HEKİMLİĞİNDE ANTIPLATELET VE ANTİKOAGÜLAN KULLANAN HASTALARIN PERİOPERATİF YÖNETİMİ

PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS USING ANTIPLATELETS AND ANTICOAGULANTS IN DENTISTRY

Zeynep Kabaoglu¹, Serhat Yalçın²

¹ Doktora Öğrencisi, İstanbul Kent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, İstanbul,

² Profesör, İstanbul Kent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, İstanbul, Türkiye

Yayın Gönderilme Tarihi: 23.06.2025, Kabul Tarihi: 25.07.2025, Basım Tarihi: 30.07.2025

ÖZET:

Oral antikoagülanlar (OAK) ve antiplatelet ajanlar, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçları kullanan hastaların diş hekimliği uygulamalarında kanama yönetimi önemli bir klinik sorundur. Bu derleme, dental girişimlerde kanama kontrolü için mevcut kılavuzları ve güncel yaklaşımları incelemekte, minimal invaziv tekniklerin ve lokal hemostatik ajanların etkinliğini değerlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Oral antikoagülanlar; antiplatelet tedavi; dental cerrahi; kanama yönetimi; lokal hemostatik ajanlar; yeni nesil oral antikoagülanlar.

ABSTRACT:

Oral anticoagulants (OACs) and antiplatelet agents are widely used in the treatment of cardiovascular diseases. Bleeding management during dental procedures in patients using these medications is a significant clinical challenge. This review examines current guidelines and recent approaches to bleeding control in dental interventions, evaluating the effectiveness of minimally invasive techniques and local hemostatic agents.

Keywords: Oral anticoagulants; antiplatelet therapy; dental surgery; bleeding management; local hemostatic agents; new generation oral anticoagulants.

GİRİŞ

Antikoagülan ve antiplatelet ajanlar, trombotik olayları önlemek amacıyla yaygın olarak reçete edilmektedir. Ancak, bu ilaçları kullanan hastalar diş hekimliği işlemlerinde artan kanama riski taşımaktadır. Kanamanın kontrol altına alınması, lokal hemostatik önlemler ve uygun cerrahi tekniklerle sağlanabilir. Mevcut rehberler, bu ilaçların kesilip kesilmemesi konusunda farklı önerilerde bulunmaktadır. Bu derleme, antikoagülan ve antiplatelet tedavi alan hastalarda diş hekimliği prosedürleri sırasında kanama yönetimi için güncel kanıtları incelemekte ve en iyi klinik uygulamaları sunmayı amaçlamaktadır.

1. HEMOSTAZ VE PIHTILAŞMA

Hemostaz, damar hasarı yokken kanın damar içinde sıvı halde kalmasını sağlayan ve damar hasarı olduğunda kan kaybını engellemek amacıyla bölgesel pıhtılaşmayı başlatan fizyolojik olaydır. Damar duvarına yapışan pıhtıya trombüs, kanda yüzen intravasküler pıhtıya emboli denir. Hemostaz, primer hemostaz ve sekonder hemostaz olarak iki aşamada gerçekleşir. Vazokonstriksiyon ve trombosit tıkaç oluşumu primer hemostazdır. Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu sonucunda fibrin

iplikçiklerinin oluşmasına ise sekonder hemostaz denir. Sekonder hemostaz ile oluşan fibrin iplikçikleri trombosit tıkaçının sağlamlığını artırır ve stabilizasyonunu sağlar. (Karen, Carinda ve Rajan, 2019)

Primer hemostaz: Sağlam endotel trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu önleyen prostasiklin, nitrik oksit, heparin sülfat, rombomodulin, doku faktörü inhibitörü gibi çeşitli maddeler salgılar. Damar zedelenmesi olduğunda endotel hasarlanır. Hasarlanan endotel hücrelerinden vazokonstriksiyonu ve trombosit aktivasyonunu uyaran çeşitli faktörler salınır. Hasarlanan endotel altında bulunan kolajen açığa çıkar. Kolajen trombositlerin adezyonu için uygun bir zemin hazırlar. Trombositler yüzeylerindeki glikoprotein Ia/IIa (GpIa/IIa), glikoprotein VI (GpVI) yoluyla kolajene direkt olarak bağlanırlar. Endotel hücrelerinden salgılanan ve dolaşımda bulun von Willebrand faktör kolajene sıkıca bağlanır. Trombositler glikoprotein Ib-IX ile von Willebrand faktör üzerinden de kolajene bağlanırlar. Bu bağlar sayesinde trombositlerin kolajene sıkıca bağlanması yani adezyonu sağlanmış olur. Bağlanan ve aktive olan trombositler granüllerinde hazır halde bulunan adenosin difosfat (ADP), fibrinojen, faktör V, von Willebrand faktörü derhal salarken bir yandan da tromboksan A2 (TXA2) sentez edilip salgırlar. Salgılanan ADP ve TXA2 etkisiyle yeni trombositler aktive olurlar. Aktive olan trombositler hücre yüzeylerine glikoprotein IIb/IIIa reseptörleriyle bir fibrinojene bağlanarak birbirleriyle bağlanırlar. Trombositler arası bağlanmalar arttıkça trombosit tıkaçı (agregasyon) şekillenir.

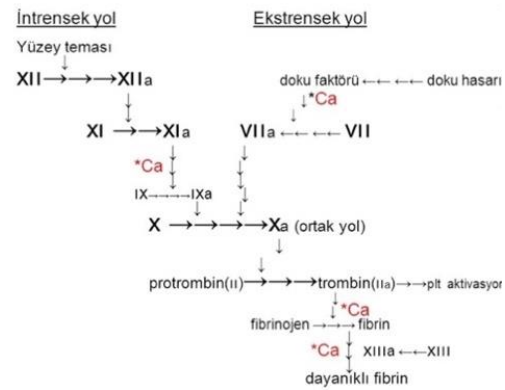
Sekonder hemostaz: İlk aktivasyon olayı başladığında bir kaskat halinde enzimler birbirini aktive ederler. Sekonder hemostaz, ortak yol olan faktör X'a kadar ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki ayrı yolak üzerinden ilerler. Şekil 1'de şematik gösterimi verilmiştir.

Ekstrinsik yolak: Damar duvarı zedelenğinde doku faktörü salgılanır. Doku faktörü Ca^{++} iyonu ile faktör VII'yi aktif formu olan faktör VIIa'ya çevirir. Faktör VIIa/ Ca^{++} /doku faktörü kompleksi ortak yol olan faktör X'u aktif formu olan faktör Xa'ya çevirir.

İntrinsik yolak: Faktör XII yani temas faktörü kollajen ya da herhangi bir yüzey ile temas ettiğinde aktifleşir. Faktör XIIa, faktör XI'i aktifler. Faktör XIa faktör IX'u aktif formuna çevirir. Faktör IXa, trombin tarafından aktive edilen faktör VIIIa ve Ca^{++} faktör X'u aktifleyerek ortak yolu başlatır.

Ortak yolak: İntrinsik yolak ya da ekstrinsik yolak tarafından aktive edilen faktör X, faktör V, trombosit fosfolipidleri ve Ca^{++} yardımıyla protrombini (faktör II) trombine (faktör IIa) çevirir. Oluşan trombin faktör V, faktör XI ve faktör VII'in aktivasyonunu hızlandırır. Trombin, fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlar ve böylece fibrin iplikçikleri oluşur. Trombin tarafından aktive edilen faktör XIII oluşan fibrin iplikçiklerinin sağlamlığını artırır. Tüm bu aşamalar sonucunda pıhtı oluşur. Damar iyileştikten sonra, normal kan akışını sağlamak için plazmin ile fibrinoliz başlar (Ulugöl, Karadağ, Dökmeci, Gündüz ve Topuz, 2018).

Şekil 1. İntrensek ve ekstrinsik yol.



2. PIHTILAŞMA TESTLERİ

Kanama riskini değerlendirmek amacıyla kullanılan pıhtılaşma testleri için bkz. **Tablo 1**.

2.1. Trombosit Sayısı: Kandaki trombosit sayısıdır. Ortalama değeri 150.000-400.000 arasındır.

2.2. Protrombin Zamanı (PT)

Klinik Kullanım: Ekstrinsik ve ortak yol faktörlerinin eksikliklerini veya inhibitörlerini teşhis etme ve **Varfarin tedavisini** izleme.

Normal Aralık: Genellikle 10–14 saniye.

2.3. Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR): 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, hipofibrinogenemi, masif transfüzyon, FVII, X ve V'nin kalıtsal eksikliği ve heparindir.

Normal Aralık: Antikoagülan kullanmayan bireylerde 0.8–1.2.

Tablo 1. Pıhtılaşma testleri

Test	Klinik Kullanım	Normal Aralık
Trombosit Sayısı	Kandaki trombosit miktarını ölçme	150.000-400.000/mm ³
Protrombin Zamanı (PT)	Ekstrinsik ve ortak yol faktörlerini değerlendirme, Varfarin izleme	10-14 saniye
Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR)	PT'nin standardizasyonu, antikoagülan tedavi takibi	Antikoagülan almayanlarda: 0.8-1.2
Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)	Hemofili teşhisi, Heparin tedavisi izleme	25-35 saniye
Tromboplastin Zamanı (TT)	Hipofibrinogenemi, disfibrinogenemi tespiti, trombin inhibitörleri takibi	10-15 saniye
Kanamama Zamanı	Kanamamanın durma süresinin ölçümü	2-8 dakika

2.4. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

Klinik Kullanım: Hemofiliyi teşhis etme (Faktör VIII, IX veya XI eksiklikleri), **Heparin tedavisini** izleme.

Normal Aralık: 25–35 saniye.

2.5. Tromboplastin Zamanı (TT)

Klinik Kullanım: Hipofibrinogenemi veya disfibrinogenemi tespiti etme.

Doğrudan trombin inhibitörlerinin (dabigatran) etkisini değerlendirme.

Normal Aralık: 10–15 saniye.

2.6 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. 2-8 dk olmalıdır.

2.7 Ekarin Pıhtılaşma Zamanı (EPZ): Ekarin pıhtılaşma süresi (EPZ), özellikle doğrudan trombin inhibitörleri tarafından meizotrombin inhibisyonunu yansıtır ve K vitamini antagonistleri tarafından da uzar (Akyüz ve Atalay, 1991) (Thrombosis Canada, 2021).

3. KANAMA KONTROLÜ

Diş hekimi, kanamaya neden olma olasılığı olan diş prosedürleri için uygun yerel hemostatik önlemleri yetkin bir şekilde gerçekleştirmek için gerekli ekipmana ve becerilere sahip olmalıdır.

Kanamama kontrolünde kullanılabilecek ajanlar;

- Okside selüloz (Oxycel)
- Okside rejenere selüloz (Surgicel, Spongostan)
- Jelatin sünger
- Mikrofibriler kollajen hemostat (Aviten)
- Kemik mumu (bone-wax)
- Doku yapıştırıcıları
- Fibrin yapıştırıcıları
- Kitosan (Celax)
- Ankaferd BloodStopper
- Antifibrinolitik ilaçlar (Ockerman, Miclotte, Vanhaverbeke, Verhamme, Poortmans, Vanassche et. al. 2018)

Kanamama Riskini Yönetmek İçin Genel Tavsiyeler

- Tamponlama
- Sokete hemostatik bir ajan yerleştirilmesi (okside selülöz, kollajen sünger)
- Traneksamik asitin lokal uygulamaları
- Yara kenarlarının yakınlştırılarak primer kapama ile dikiş atma ve stabil hale getirilmesi düşünülebilir.
- Hasta, sınırlı süre için bir antikoagülan veya antiplatelet ilaç tedavisi görüyorsa, mümkünse ilaç kesilene kadar acil olmayan, invaziv diş tedavilerini ertelenmelidir.
- İlaç, elektif bir cerrahi prosedüre hazırlık olarak alınıyorsa, acil bir diş tedavisi durumunda, hastanın hekimiyle birlikte ilaç tedavisini kesmek mümkün olabilir.
- Akut derin ven trombozu veya pulmoner embolisi olan hastalar, tedavinin ilk 1 ila 3 haftasında yüksek doz apixaban veya rivaroxaban alıyor olabilir. Kanamaya neden olma olasılığı olan herhangi bir diş prosedürünü, hasta standart dozu alana kadar ertelemek tavsiye edilir.
- Hastanın başka ilgili tıbbi durumu varsa veya kanama riskini artırabilecek başka ilaçlar alıyorsa, kanama riski üzerindeki olası etkiyi değerlendirmek için daha fazla bilgiye ihtiyaç duyuluyorsa hastanın doktoruna danışılmalıdır.
- Uzun süreli ve tekrarlayan kanama ataklarının yönetimine zaman ayırmak

amacıyla, mümkünse tedaviyi günün erken saatlerinde planlanmalıdır.

- İşlem mümkün olduğunca atravmatik şekilde gerçekleştirmeli ve hasta hemostaz sağlandıktan sonra taburcu edilmelidir.
- Komplikasyonları önlemek için bazı önlemlerin kullanımına özellikle dikkat edilmelidir (İlk tedavi alanını sınırlama, tedaviyi seanslara ayırma, hemostatik önlemler ve tedavi sonrası izleme).
- Hastaya, aspirin, ibuprofen, diklofenak veya naproksen gibi NSAID'ler yerine, kontrendike olmadığı takdirde ağrı kesici olarak parasetamol almasını önerilmelidir (Nathwani ve Wanis, 2017) (Schmitt, Rusche, Clemm, Neukam, Buchbender, 2020).

4. ANTİTROMBOTİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Antikoagülanlar ve antiplatelet ilaçlar, vasküler, tromboembolik veya kardiyak rahatsızlıkları olan, inme öyküsü olan veya kalp kapakçığı replasmanı, kardiyak stent ve eklem replasmanı gibi cerrahi prosedürlerin ardından gelen hastalarda bu tür bir olayın riskini azaltmak için reçete edilir. Ancak, tromboembolik olay riskindeki bu azalma, kendiliğinden veya invaziv prosedürlerle ilişkili olarak kanama riskinin artması anlamına gelir. **Tablo 2'de**, antitrombotik ve antikoagülan ilaç gruplarına yer verilmiştir. Literatüre göre antikoagülan ve antiplatelet ilaçların dental işlemlerdeki yönetimi özet şeklinde **Şekil 2'de** gösterilmiştir.

Trombosit agregasyon inhibitörü ilaçlar arasında aspirin, dipiridamol, tiklopidin, klopidoğrel, prasugrel, tikagrelor ve silostazol bulunur.

Koagülasyonu inhibe eden (antioagülan) ilaçlar ise fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (semuloparin, enoksaparin), fondaparinux ve K vitamini antagonistleri (varfarin, asenokumarol) olarak sıralanabilir.

Trombolitik ilaçlar grubuna alteplaz, anistreplaz, streptokinaz ve ürokinaz örnek gösterilebilir.

Ayrıca **trombin inhibitörleri** (dabigatran eteksilat) ve **faktör X inhibitörleri** (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) yeni nesil oral antikoagülanlar arasında yer alır.

(Costantinides, Rizzo, Pascasio ve Maglione, 2016) (Nathwani ve Wanis, 2017).

Tablo 1. Antitrombotik ve antikoagülan ilaç grupları.

İlaç Grubu	İlaç İsimleri
Antikoagülan*	• varfarin (Coumadin®)
Antitrombosit ajanlar*	• Klopidoğrel (Plavix®) • tiklopidin (Ticlid®) • prasugrel (Effient®) • Ticagrelor (Brilinta®) • aspirin
Doğrudan etkili oral antikoagülanlar**	• Dabigatran (Pradaxa®) • Rivaroksaban (Xarelto®) • apixaban (Eliquis®) • edoxaban (Savaysa® [Avrupa, Japonya, başka yerlerde] Lixiana®)

4.1 Trombosit Agregasyon İnhibitörleri

Antitrombositik ilaçlar, pıhtı oluşumunu engelleyen oldukça etkili bir ilaç grubudur. Bu ilaçlar, antikoagülanların daha az etkili olduğu arteriyel dolaşımda etkilidir. Antitrombositik ilaçların etki mekanizması, önemli mediyatörlerin etkisini veya sentezini sağlayan, trombosit fonksiyonları için kritik olan enzim veya reseptörleri hedef alarak çalışır.

Antitrombositik ilaçlara örnek olarak aspirin (asetil salisilik asit), klopidoğrel (plaviks), prasugrel ve dipiridamol verilebilir. Aspirin en yaygın kullanılan antitrombositik ilaçlardan biridir (Nathwani ve Wanis, 2017).

Tek bir antitrombositik (AT) ilaç tedavisiyle ilgili olarak, AT'nin diş cerrahisi öncesi veya sonrasında kesilmesi gerekli değildir. Aspirin ve klopidoğrel gibi AT kombinasyonları açısından, sinerjistik antiplatelet etkisinin kanama süresini artırdığı açıktır ve daha yüksek postoperatif kanama komplikasyonu riski vardır. Ancak, uygun lokal hemostatik önlemler alındığında, tek veya çift antiplatelet tedavi gören hastalarda diş çekimi ve minör oral cerrahi işlemler güvenle yapılabilir (Schmitt, Rusche, Clemm, Neukam ve Buchbender, 2020) (Doğanay, Atalay, Karadağ, Ağa, Tuğrul, 2018).

4.2 Koagülasyon İnhibitörleri (Antikoagülanlar)

Trombotik bozuklukların tedavisinde kullanılan antikoagülan ilaçlar arasında fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) (semuloparin, enoksaparin), fondaparinux, K vitamini antagonistleri (varfarin, asenokumarol) ve yeni nesil oral antikoagülanlar yer alır.

4.2.1 Heparin (Enox, Clexane)

Tromboz oluşumunu hızlı bir şekilde önlemek amacıyla akut durumlarda parenteral yoldan verilen heparin, hızlı etki gösteren bir antikoagülandır. Genellikle heparin ve fondaparinux subkutan uygulanır. Bu ilaç, dakikalar içinde etkisini gösterir ve fibrin oluşumunu engelleyerek pıhtının büyümesini durdurur. İntravenöz yolla verilen heparin kan sulandırıcı etkisini hızla gösterir. Oral antikoagülanlar ise daha uzun süreli etki sağlar. Bu nedenle, planlı bir cerrahi müdahale gerekiyorsa, bu ilaçların kesilmesi gerekebilir ve genellikle cerrahi öncesi "köprü" tedavisi olarak subkutan veya IV kısa etkili heparin başlanır. Subkutan kan sulandırıcı ilaçlar arasında heparin ve DMAH (lovenoks) bulunur. Derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsünün akut dönemi veya diyaliz cihazı gibi vücut dışında tedavi gereçleri kullanan hastalarda trombozu önlemek için, protez kalp kapağı ve derin ven trombozu bulunan hamilelerde özellikle heparin tercih edilir. Heparin plasentayı geçemez.

Şiddetli kanama durumunda ilaç kesilir veya protamin sülfat ile kanama kontrol altına alınabilir. Ayrıca, heparin tedavisinin yaklaşık 8. gününde trombosit sayısında azalma görülebilir.

Sadece DMAH tedavisi gören hastalarda postoperatif kanama nadir olduğundan, dental cerrahi prosedürlerinden önce DMAH tedavilerinde değişiklik yapılması gerekli değildir. Major cerrahi işlemlerde hastanın doktoruna başvurulur (Schmitt, Rusche, Clemm, Neukam ve Buchbender, 2020) (Bulut, Bulut ve Erbaş, 2013).

4.2.2 Varfarin (Coumadin)

Karaciğerde sentezlenen birçok pıhtılaşma faktörünün (Faktör II, VII, IX, X) üretimi için K vitamini bir kofaktör olarak kullanılır. Varfarin, K vitamininin bu kofaktör görevini engelleyerek

etkisini gösterir. Varfarinin etkisi uygulandıktan 8-12 saat sonra görülmeye başlar.

Vitamin K antagonistleri oral yolla uygulanabilir ancak yavaş etkili olmaları, dar terapötik indeksleri, düzenli INR takibi ve doz ayarlaması gerektirmeleri gibi bazı olumsuzlukları vardır. İlaç ve gıda etkileşimleri de diğer dezavantajları arasındadır.

Varfarinin en önemli yan etkilerinden biri kanama riskidir. Antikoagülan etkisi düzenli testlerle izlenmeli ve gerektiğinde ayarlanmalıdır. Hafif kanamalar için ilacın kesilmesi ve oral K vitamini verilmesi yeterli olabilirken, ciddi kanamalar için IV yüksek doz K vitamini gerekir.

Hastaya dış tedavisi nedeniyle antibiyotik reçete edilirse, bunun INR seviyesini etkileyebileceğini unutmayın. Özellikle bazı antibiyotikler (klaritromisin) ve nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) varfarinle etkileşime girer. Varfarinin antikoagülan etkisini artıran veya azaltan ilaç etkileşimleri bulunmaktadır. Örneğin, kronik alkol kullanımı, barbitüratlar, glutetimid, griseofulvin ve rifampin varfarinin metabolizmasını hızlandırarak antikoagülan etkisini azaltır. Varfarin, metronidazol, trimetoprim-sülfametoksazol ve eritromisin gibi antibiyotiklerle etkileşime girerek CYP450 enzim inhibisyonu yoluyla INR düzeylerini artırabilir; bu durum klinik olarak anlamlı kanama riskini beraberinde getirebilir. Ayrıca, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) eşzamanlı kullanım, trombosit agregasyonunun baskılanması ve gastrointestinal mukozal hasar yoluyla kanama riskinde sinerjistik artışa yol açabilir (Schmitt, Rusche, Clemm, Neukam ve Buchbender, 2020) (Bulut, Bulut ve Erbaş, 2013) (Abdullah ve Khalil, 2014).

Varfarin Kullanan Bir Hastanın Tedavisi

VKA tedavisini kesmenin veya azaltmanın riskinin olası kanama komplikasyonlarının sonuçlarından daha ağır bastığı sonucuna varılmıştır. Kanamaya neden olma olasılığı düşük müdahaleler ve planlanan müdahaleden 24 saat önce hastanın INR'si <3,5 ise düşük ve yüksek kanama riskli işlemler için dış prosedürlerinden önce VKA tedavisinin kesilmesi önerilmemektedir. INR >3,5 ise doz ayarlaması gerekir ve işlem hastanın INR'si 3,5'in altına düşene kadar ertelenmelidir. Mevcut önerilere göre, bu strateji hem düşük hem de yüksek kanama riskli dış prosedürleri için geçerlidir

(Dézsi, C. A., Dézsi, B. B. Ve Dézsi, A. D. 2017) (Solomon & Brennan, 2018).

4.3 Trombolitik İlaçlar

Trombosit tıkaç oluşurken, fibrinolitik mekanizmalar yerel olarak aktive olmaktadır. Fibrin yıkımı (fibrinoliz) sürecinde, önce plazminojen plazmine dönüşür. Plazmin, pıhtının büyümesini engelleyerek, yara iyileşirken yavaşça fibrin ağını ortadan kaldırır. Bu mekanizma doğrultusunda, bazı hastalarda akut tromboembolik olayların plazminojenin plazmine dönüşümünü artıran ilaçlarla önlenmesi mümkündür. Alteplaz, streptokinaz, antistreplaz ve ürokinaz bu tür trombolitik ilaçlar arasında yer alır.

Trombolitik ilaçlar genellikle intravenöz yolla uygulanır ve derin ven trombozu, pulmoner emboli, akut miyokard infarktüsü, periferik arteriyel tromboz ve emboli gibi durumların yanı sıra kateter açılmasında da kullanılır (Bulut, Bulut ve Erbaş, 2013).

4.4 Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

Son birkaç yılda, çeşitli hastalıklar ve uzun süreli antikoagülan tedavi gerektiren tıbbi durumlara sahip hastalar için klinik uygulamada oral yoldan uygulanan yeni antikoagülan ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni ilaçlar pıhtılaşma kaskadının çok spesifik adımlarına müdahale eder. Bunlar, doğrudan trombin inhibitörü (DTI) olarak etki eden dabigatran eteksilat, faktör Xa inhibitörleri (FXaI) olarak etki eden rivaroksaban, apixaban ve edoksabandır.

Dabigatran, rivaroksaban, apixaban ve edoksabanın avantajları, rutin laboratuvar muayeneleriyle pıhtılaşmayı izleme zorunluluğu olmadan sabit bir dozda stabil bir antikoagülasyon sağlama kapasiteleri, nispeten hızlı bir başlangıçları vardır ve birkaç saat içinde zirve konsantrasyona ulaşırlar. K vitamini antagonistlerinin aksine, geniş bir terapötik aralık, düşük ilaç-ilaç etkileşimleri ve önemli bir gıda etkileşimi göstermezler. (Costantinides, Rizzo, Pascasio ve Maglione, 2016) (Madsen, Stenbog, Thayssen ve Hording, 2017).

Direkt Trombin İnhibitörleri (DTİ)

Dabigatran eteksilat (Pradaxa)

Dabigatran eteksilat, oral yoldan alındıktan sonra hızla emilen ve plazmada esteraz katalizli hidroliz yoluyla aktif formu olan dabigatran'a dönüşen DTİ'dir. Dabigatran'ın etki mekanizması, serbest ve pıhtıya bağlı trombin (faktör IIa) üzerindeki aktif bölgeye bağlanarak fibrinojeni fibrine dönüşmesini engellemektir. 0,5–4 saatte hızlı bir etki başlangıcına sahiptir. Yarı ömür eliminasyonu sağlıklı hastalarda 12–14 saat, yaşlılarda 14–17 saat ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda 27 saate kadardır. Günde iki kez 110 mg'da, dabigatran varfarinle karşılaştırıldığında benzer inme ve sistemik emboli oranları gösterirken önemli ölçüde daha düşük majör kanama vakaları göstermiştir.

Dabigatranın laboratuvar takibi genellikle gerekli değildir; ancak acil durumlarda trombin pıhtılaşma zamanı (TT) ve ekarin pıhtılaşma zamanı (EPZ) antikoagülasyon oranını ölçmek için en hassas testlerdir. INR testi bu ilacın aktivitesine duyarsızdır ve dabigatran alan hastalarda yükselmeyebilir.

İdarucizumab (Praxbind), kontrol edilemeyen kanamalarda dabigatran antikoagülan etkilerinin tersine çevrilmesi gerektiğinde kullanılan monoklonal antikör parçasıdır.

Kanama riskini azaltmak için öncelikle, cerrahi prosedürleri en son dabigatran tüketiminden sonra mümkün olduğunca geç gerçekleştirmektir.

Dabigatran, hücre zarının birçok yabancı maddeyi hücrelerden dışarı pompalayan önemli bir proteini olan P-glikoprotein 1'in (P-gp 1) bir substratı olarak işlev görür. Rifampisin, deksametazon ve karbamazepin gibi güçlü P-gp 1 indükleyicilerinin eş zamanlı tüketiminin, dabigatranın plazma konsantrasyon-zaman eğrisini ve pik serum konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltır (Costantinides, Rizzo, Pascasio ve Maglione, 2016) (Madsen, Stenbog, Thayssen ve Hording, 2017).

FX İnhibitörleri

Bu grup ilaçlar arasında rivaroksaban, apiksaban ve endoksaban yer alır.

Rivaroxaban (Xarelto)

Rivaroxaban, protrombinin (faktör II) aktivasyonunu katalize eden faktör Xa'nın bir parçasına bağlanan, oral yoldan uygulanan FXaI inhibitörüdür. İlaç, oral yoldan alındıktan (günde bir kez) sonra hızlı bir başlangıç gösterir ve 2,5-4 saat içinde plazma konsantrasyonunun zirvesine ulaşır. Yarı ömrü 5-9 saattir. Rivaroxaban dahil olmak üzere FXaI'ler, protrombin zamanını (PT) ve aPTT'yi hafifçe uzatır. Genellikle rivaroxabanın rutin olarak izlenmesi gerekmez, ancak acil bir durumda anti faktör Xa'nın antikoagülasyonun en doğru ölçümü olduğu bildirilmektedir.

En güncel bilgiler, diş çekimi gibi basit cerrahi işlemler için rivaroksabanın kesilmesinin gerekmediğini göstermektedir. Genel olarak, dabigatran için verilen endikasyonlar rivaroksaban için de geçerlidir. Bu nedenle, ilaç normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda komplikasyonsuz çekimler ve diğer benzer diş prosedürleri için kesilmeden normal olarak uygulanabilir. Dabigatran gibi rivaroksaban da aşırı kanama veya bozulmuş hemostaz riski taşıyan hastalarda oral ve maksillofasiyal cerrahiden en az 24 saat önce kesilmelidir. Kesildiğinde, rivaroksaban ameliyattan hemen sonra yeniden başlatılmamalı, ancak hızlı başlangıcı nedeniyle genellikle 24-48 saat içinde başlatılmalıdır. Dabigatran için olduğu gibi, olası tromboembolik komplikasyonlardan kaçınmak için kesilme kararı hastanın doktoruyla danışılmalıdır.

Rivaroksabanın antikoagülan etkisini tersine çevirmek için kullanılan antidot andexanet alfa'dır (Andexxa). Ancak, ilacın kısa etkili olması nedeniyle, çoğu durumda ilacın kesilmesi minor kanamaları durdurmak için yeterli olabilir. Şiddetli veya hayatı tehdit eden kanamalarda, kan ürünleri transfüzyonu, rekombinant Faktör VIIa veya protrombin kompleks konsantresi (PKK) gibi tedbirler gerekebilir. (Nathwani ve Wanis, 2017)

Rivaroksabanın üçte ikisinin sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilir ve ayrıca P-gp taşıyıcılarının bir substratıdır. Ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol gibi güçlü CYP3A4 ve P-gp inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı rivaroksabanın serum konsantrasyonunu artırabilir ve bundan kaçınılmalıdır. Sonuç olarak, yalnızca flukonazol dikkatli bir şekilde birlikte uygulanabilir. Güçlü

bir CYP3A4 inhibitörü ve orta düzeyde bir P-gp inhibitörü olan klaritromisin, rivaroksabanın pik serum konsantrasyonunu hafifçe artırır. Ayrıca eritromisin, rivaroksaban serum konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı bir artışa yol açmaz. Tersine, bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin, antikoagülasyon seviyesini düşürerek rivaroksaban metabolizmasını artırabilir. (Costantinides, Rizzo, Pascasio ve Maglione, 2016) (Madsen, Stenbog, Thayssen ve Hording, 2017)

Apixaban (Eliquis)

Dabigatran ve rivaroksabanın terapötik endikasyonlarına sahip, geri dönüşümlü, oral yoldan uygulanan bir FXaI'dir. Apiksaban, dolaylı yoldan trombin oluşumunu engelleyerek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Yaklaşık 1-3 saatte en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşılır. İlacın yarı ömrü yaklaşık 12 saattir ve neredeyse tamamen safra yoluyla atılır.

Rivaroksabana benzer şekilde, güçlü CYP3A4 ve P-gp inhibitörlerinin uygulanması kontrendikedir.

Apiksaban, düşük kanama riskleri olan prosedürlerden 24 saat önce ve yüksek kanama riskleri olan prosedürlerden 48 saat önce kesilir. Diğer çalışmalar apiksaban'ı kesmeye gerek olmadığını gösterirken. Genel olarak, hastaların diş tedavisi gününde sabah dozlarını almamaları veya ertelemeleri önerilir.

Apiksabanın başlıca yan etkileri kanama ve mide bulantısıdır. Apiksaban için antidot, andexanet alfa'dır (Costantinides, Rizzo, Pascasio ve Maglione, 2016) (Madsen, Stenbog, Thayssen ve Hording, 2017).

Edoksaban (Lixiana)

Edoksaban, oral yolla alınan ve doğrudan faktör Xa inhibitörü olan bir ilaçtır. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir. Diğer DOAK'lardan daha hızlı bir şekilde, genellikle uygulamadan 1-2 saat sonra plazma konsantrasyonunun zirvesine ulaşır. Edoksabanın atılımının %35'i böbreklerden gerçekleşir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonlarının ameliyat öncesi değerlendirilmesi faydalı olabilir. (Lahham, E., Abu, Hayek ve Lahham, C., 2023) (Madsen, Stenbog, Thayssen ve Hording, 2017).

Direkt Oral Antikoagülan (DOAK) Alan Bir Hastayı Tedavi Etmek

- Hastaya dış tedavisinin yapılacağı gün sabah dozunu atlaması (apixaban veya dabigatran) veya ertelemesi (rivaroxaban veya edoxaban) önerilir.
- Hasta genellikle günde bir kez aldığı rivaroxaban veya edoxaban'ı akşam alıyorsa, dış tedavisinden önce ilaç programını değiştirmesine gerek yoktur.
- Hastaya ilacına ne zaman yeniden başlaması gerektiğini bildirilmelidir.
- Rivaroksaban veya edoksaban için (günde bir kez alınır), geciktirilmiş sabah dozu hemostaz sağlandıktan 4 saat sonra alınabilir. Bir sonraki doz her zamanki gibi ertesi sabah alınmalıdır. Hasta rivaroksaban veya edoksabanını normalde akşam alıyorsa, hemostaz sağlandıktan en erken 4 saat sonra olmak üzere tedavi gününde her zamanki saatte alabilir.
- Apixaban veya dabigatran için (günde iki kez alınır), sabah dozunu atlayan hasta, hemostaz sağlandıktan en erken 4 saat sonra olmak üzere DOAK'ın akşam dozunu her zamanki saatte almalıdır (Dézsi, C. A., Dézsi, B. B. Ve Dézsi, A. D. 2017).
- Ameliyattan sonra, yara kenarlarını primer kapama ile yakınlaştırma, jelatin sünger veya selüloz jel, traneksamik asitli gargara (2-5 gün boyunca günde iki kez) gibi lokal hemostatik önlemler postoperatif kanamayı kontrol etmeye yardımcı olabilir. Çok sayıda cerrahi çekim, yaygın intraosseöz lezyonların çıkarılması veya maksillofasiyal cerrahi gibi elektif invaziv cerrahi prosedürleri daha yüksek kanama kontrolü ve hatta ilacın kesilmesi, konsülte edilen doktor tarafından talep edilebilir.
- DOAK ile tedavinin tüm değişiklikleri, tromboembolizm riskini artırmadan cerrahi tedaviyi optimize etmek için fayda-zarar açısından hastanın doktoruyla görüşülmelidir. Kapsamlı büyük oral cerrahi sırasında antikoagülasyonun sürdürülmesine ihtiyaç duyan hastalarda, DMAH'e geçiş düşünülmelidir.
- Ayrıca, ameliyat sonrasında analjeziklerin uygulanmasına dikkat edilmelidir. DOAKlar, NSAID'lerle doğrudan etkileşime girmese de her ikisi de kanama

riskini artırır. Bu nedenle, NSAID'lerin reçetelenmesi dikkatli yapılmalı ve ağrı yönetimi için alternatif ilaçlar tercih edilmelidir. Parasetamol veya opioid ilaçlar, DOAK kullanan hastalar için daha güvenli alternatiflerdir (Costantinides, Rizzo, Pascazio ve Maglione, 2016) (Nathwani ve Wanis, 2017) (Madsen, Stenbog, Thayssen ve Hording, 2017) (Miclotte, Vanhaverbeke, Agbaje, Legrand, Vanassche, Verhamme et. Al. 2017).

5. Antikoagülan ve Antiplatelet İlaç Kombinasyonu Alan Bir Hastanın Tedavisi

Belirli ilaç kombinasyonunun ve hastanın tıbbi durumunun kanama riski üzerindeki olası etkisini değerlendirmek için hastanın klinisyenine danışılmalıdır.

Bazı hastalar bu ilaç kombinasyonlarını yalnızca 3-4 hafta kullanabilir, bu nedenle dış tedavisini ertelemek mümkün olabilir (Schmitt, Rusche, Clemm, Neukam ve Buchbender, 2020).

6. Tedavi Sonrası Ağrı Yönetimi

Oral antikoagülan (OAK) kullanan hastalarda cerrahi sonrası ağrı yönetimi, optimal analjezi sağlarken kanama ve trombotik komplikasyon riskini en aza indirmeye odaklanmaktadır. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek etki gösterir, bu ajanların kullanımı artan kanama riski ve kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Seçici olmayan NSAID'ler, COX-1 ve COX-2 izoformlarını inhibe ederken, seçici COX-2 inhibitörleri, COX-1 üzerinde minimal etki göstererek kanama riskini azaltabilir. Ancak, bu ilaçlar değişken kardiyak riskler taşımaktadır. OAK ile seçici olmayan NSAID kombinasyonu, kanama riskini 3 ila 6 kat artırmakta ve INR değerini yükseltebilmektedir. Selekoksisib gibi seçici COX-2 inhibitörlerinin varfarinle birlikte kullanımı, majör kanama riskini artırmamıştır. Bununla birlikte, NSAID'lerin antitrombotik tedavisiyle kombinasyonu kanama riskini yükseltirken, NSAID'lerin aspirinle etkileşimi trombotik riskleri artırabilir.

NSAID'lerin bu olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda, antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama ve trombotik komplikasyonları minimize edecek alternatif ağrı

yönetimi stratejileri önerilmektedir. Bu kapsamda, uzun etkili lokal anestezikler, lipozomal bupivakain, asetaminofen, opioidler ve gabapentin veya magnezyum gibi yardımcı farmakolojik ajanlar tercih edilebilir. NSAID kullanımı gerekli görüldüğünde, ilaç seçimi, doz ve uygulama süresi dikkatlice belirlenmelidir. Kanama riski yüksek olan hastalarda ibuprofen ve ketorolak yerine günlük 200 mg'a kadar selekoksib kullanımı önerilmektedir. NSAID'lerin kullanım süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalı, aspirin (ASA) ile kombinasyon gerektiğinde, etkileşimi en aza indirmek amacıyla doz alma zamanlaması titizlikle planlanmalıdır (Nathwani ve Wanis, 2017).

- Kalp krizi veya inme riski, NSAID kullanmaya başladıktan sonraki ilk haftalarda ortaya çıkabilir. Risk, NSAID'nin daha uzun süre kullanılmasıyla artabilir.
- Yüksek dozlarda riskin daha da arttığı görülmektedir.
- NSAID'ler, kalp hastalığı veya kalp hastalığı risk faktörleri olan veya olmayan hastalarda kalp krizi veya inme riskini artırabilir.
- Genel olarak, kalp hastalığı veya kalp hastalığı risk faktörleri olan hastalarda, bu risk faktörleri olmayan hastalara göre NSAID kullanımı sonrasında kalp krizi veya inme geçirme olasılığı daha yüksektir.
- İlk kalp krizinden sonra NSAİİ ile tedavi edilen hastaların, ilk kalp krizinden sonra NSAİİ ile tedavi edilmeyen hastalara kıyasla kalp krizinden sonraki ilk yıl içinde ölme olasılıkları daha yüksektir.
- NSAİİ kullanımında kalp yetmezliği riski artmaktadır (FDA, 2015).

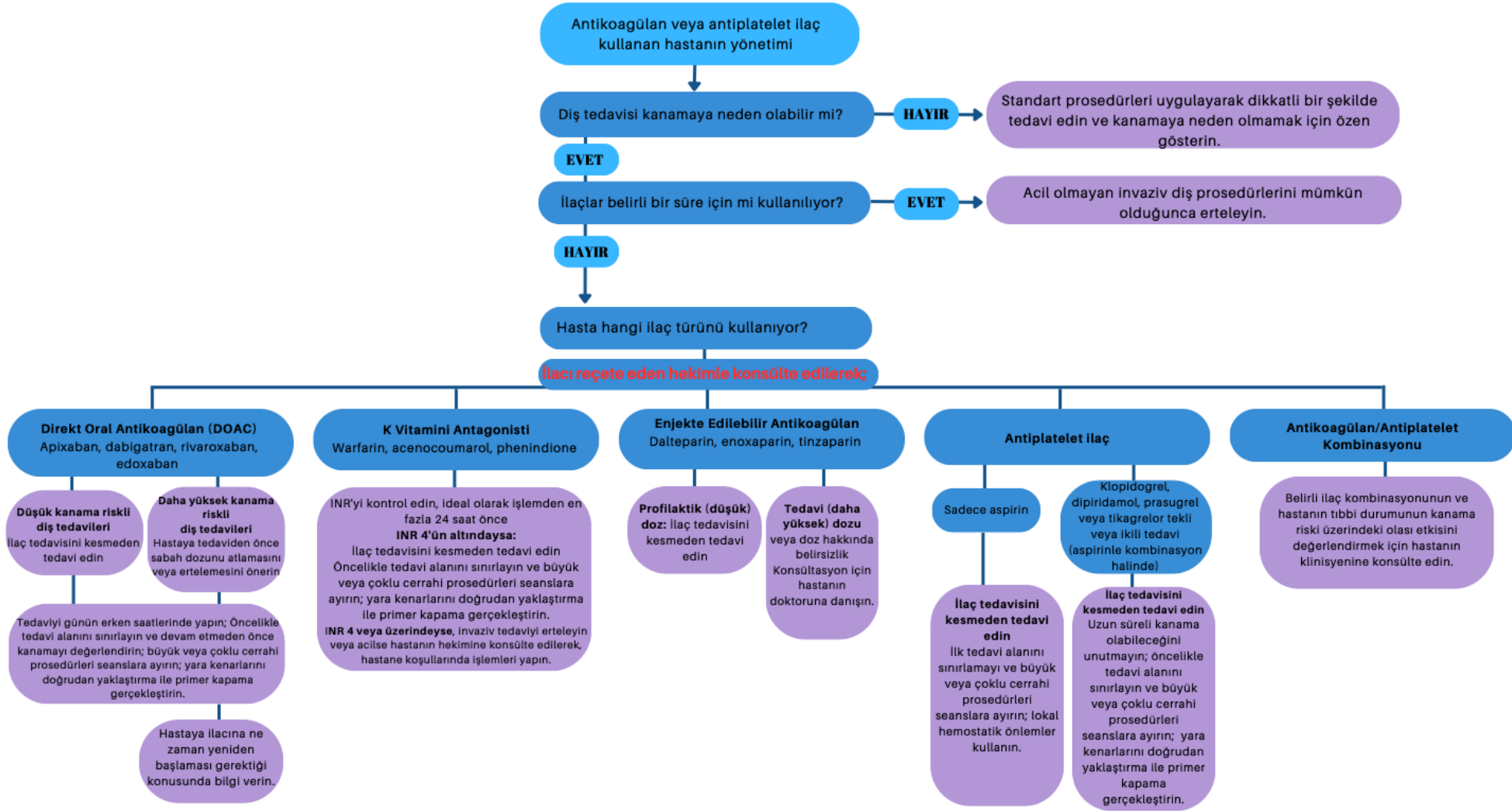
SONUÇ

Varfarin gibi geleneksel antikoagülanlar ile klopidogrel, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor ve aspirin gibi antiplatelet ajanlarla tedavi edilen hastalarda, dış tedavisi öncesinde bu ilaçların kesilmesi genellikle önerilmez. İlaçların kesilmesiyle oluşabilecek tromboembolik komplikasyon riski, lokal hemostatik önlemlerle kontrol edilebilecek kanama riskinden daha ciddi olabilir. Tedavi değişikliği gerekiyorsa, bu

yalnızca hastanın hekiminin önerisiyle yapılmalıdır.

Yeni nesil doğrudan etkili oral antikoagülan (DOAK) kullanan hastalarda ise mevcut veriler, lokal önlemler eşliğinde antikoagülan tedavide değişiklik yapılmadan dış tedavisinin güvenle uygulanabileceğini göstermektedir. Ancak, kanama riski yüksek hastalarda tedaviye ara verilmesi, dozun ertelenmesi veya 24–48 saatlik kısa süreli kesinti gibi önlemler, ilgili hekimle konsültasyon sonrası değerlendirilmelidir.

Şekil 2. Literatüre göre antikoagülan ve antiplatelet ilaçların dental işlemlerdeki yönetimi özet gösterim.



KAYNAKÇA

Abdullah, W. & Khalil, H.S., 2014. Dental extraction in patients on warfarin treatment: a series of 35 patients. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 6, ss. 1-5.

Akyüz, S. & Atalay, T., 1991. Kanama ve Pıhtılaşma Zamanlarının Uzamasına Neden Olan Hastalıkların Dişhekimliği Açısından Önemi. *Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 25(4), ss. 215-219.

Aronson, J.K., 2016. Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 16. Baskı. Amsterdam: Elsevier, ss. 513-515.

Bulut, A., Bulut, Ö.E. & Erbaş, D., 2013. Dişhekimliği hastalarında yeni nesil oral antikoagülan kullanım prensipleri. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 7(2), ss. 1485-1500.

Costantinides, F., Rizzo, R., Pascasio, L. & Maglione, M., 2016. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: A discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health*, 16, 5.

Dézi, C.A., Dézi, B.B. & Dézi, A.D., 2017. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. *European Journal of General Practice*, 23(1), ss. 196-201.

Doğanay, Ö., Atalay, B., Karadağ, E., Ağa, U. & Tuğrul, M., 2018. Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery. *The Journal of the American Dental Association*, 149(2), ss. 132-138.

Garcia, D., Libby, E. & Crowther, M.A., 2010. The new oral anticoagulants. *Blood*, 115(1), ss. 15-20.

Karen, W., Carinda, F. & Rajan, R., 2019. Antikoagülan ve antiplatelet ilaçlar. In: A.U., Ç.H.K. & D. Dikmen, eds. *Farmakoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, ss. 268-287.

Koh, H.H., Lim, Y.J. & Seneviratne, C.J., 2018. Local haemostatic measures after tooth removal in patients on antithrombotic therapy: A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 22(6), ss. 2343-2352.

Lahham, E., Abu Ta'a, M., Hayek, A. & Lahham, C., 2023. Dental implant surgery for patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs); Clinical considerations and management: A mini-review. *Open Dentistry Journal*, 17, ss. 1-8.

Madsen, P.J., Stenbøg, E.V., Thayssen, P. & Hørding, M.L., 2017. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: A prospective case-control study. *Clinical Oral Investigations*, 21(3), ss. 857-864.

Miclotte, I., Vanhaverbeke, M., Agbaje, J.O., Legrand, P., Vanassche, T., Verhamme, P. & Politis, C., 2017. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clinical Oral Investigations*, 21(7), ss. 2183-2188.

Nathwani, S. & Wanis, C., 2017. Novel oral anticoagulants and exodontia: The evidence. *British Dental Journal*, 222(8), ss. 623-628.

Schmitt, C.M., Rusche, B., Clemm, R., Neukam, F.W. & Buchbender, M., 2020. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: A clinical comparative study. *Clinical Oral Investigations*, 24(8), ss. 2653-2662.

Solomon, E. & Brennan, M.T., 2018. Anticoagulants are dental friendly. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(2), ss. 103-105.

Statman, B.J., 2023. Perioperative management of oral antithrombotics in dentistry and oral surgery: Part 2. *Anesthesia Progress*, 70(1), ss. 37-48.

Thrombosis Canada, 2021. Use and interpretation of laboratory coagulation tests in patients who are receiving a new oral anticoagulant (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban).

Ulugöl, A., Karadağ, H., Dökmeci, D., Gündüz, Ö. & Topuz, R.D., 2018. Farmakoloji. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, ss. 177-186.

U.S. Food and Drug Administration, 2015. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes.