

ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN DEĞİŞEN YÜZÜ

THE CHANGING FACE OF ORAL ANTICOAGULANTS

¹Cevat Tuğrul TURGUT, ¹Alen PALANCIOĞLU, ¹Serpil İrem KIRLI TOPÇU, ^{1*}Mehmet YALTIRIK

¹İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İSTANBUL.

Özet

Warfarin ilk kez 1948'de kemirgen zehri olarak üretilmesine rağmen halen bu amaçla kullanılmaktadır, 1954'ten beri de venöz ve arterial tromboembolik hastalıklar adına güvenli bir şekilde koruma elde ettiği bilinmektedir.

Bu makale farmakolojinin gölgesinde korumayı, zamanlamayı veya cerrahiyi ve warfarine alternatif olarak geliştirilen bu yeni ilaçların komplikasyonlarının yönetimini bildirmeyi amaçlamaktadır.

Bu yeni antikoagülan ajanlar bu zamana kadar geçen sürede kullanılan warfarine göre farklı farmakolojiye geri dönüş özelliklerine sahiptirler. Oral cerrahlar yakın zamanda bu tarz ilaçları kullanan hastaları tedavi edecek olacaktırlar. Cerrahi konusundaki eğitimin yaygın etkisi olarak bu direkt trombin inhibitörleri için yeni protokoller ve kanama yönetimi ile ihtiyaç oluşumuna yol açacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yeni nesil oral antikoagülanlar, diş hekimliği cerrahisi, warfarin, dabigatran etixilate, apixaban.

Abstract

Although warfarin is the first time in 1948, are still produced in rodent poisons are used for this purpose, Since 1954. It is known that protection achieved safely behalf venous and arterial thromboembolic diseases.

This article aims protection in the shadow of pharmacology, timing or surgery and developed as an alternative to warfarin, to inform the management of these new drugs complications.

This new anticoagulant agents have different pharmacological properties compared to warfarin in the return time to time. Oral surgeons will soon be using this type of medication to treat patients. Widespread effect on surgical training new protocols for direct thrombin inhibitors lead to the formation of bleeding management purposes.

Key words: The new generation of oral anticoagulants, dental surgery, warfarin, dabigatran etixilat, apixaban.

Giriş

Warfarin ilk kez 1948'de kemirgen zehri olarak üretilmesine rağmen halen bu amaçla kullanılmaktadır, 1954'ten beri de venöz ve arterial tromboembolik hastalıklar adına güvenli bir şekilde koruma elde ettiği bilinmektedir (1). Warfarin ilk kullanımından bu güne 50 yıl geçmiş bile olsa, Birleşik Krallık'ta lisans almış tek uzun dönem antikoagülan olarak göze çarpmaktadır (2, 3). Bu bilgilerle beraber warfarin daha güvenli ve yeni antikoagülanlar söz konusu olduğunda bazı çekinceler yaşamaktadır. Dabigatran Etixilate (Pradaxa) şu anda antikoagülan piyasasında mevcut olan ilk yeni jenerasyon antikoagülandır. Günümüzde oral cerrahlar ve hastahane bulunan acil ekip yakın zamanda cerrahi

prosedür içinde yeni nesil antikoagülan kullanan hastalarda bazı sonuçlarla karşı karşıya gelecektir. Bu ilaçlar farmakolojik olarak warfarinden ayrı olmakla beraber değişik yan etki profilini oluşturmakta ve de kanama komplikasyonu açısından endişeleri yükseltmektedirler (Tablo 1).

Bu makale farmakolojinin gölgesinde korumayı, zamanlamayı veya cerrahiyi ve warfarine alternatif olarak geliştirilen bu yeni ilaçların komplikasyonlarının yönetimini bildirmeyi amaçlamaktadır. Araştırmanın hedefinde NICE'ten (National Institute for Health and Care Excellence) onay almayı henüz başarmış olan Dabigatran Etixilate olsa da Rivaroxaban ve Apixaban gibi ki-bu ikisi Faktor Xa inhibitörüdür- diğer yeni ajanlar da göz önünde tutulmuştur (4,5, 6).

Antikoagülan yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen bazılarının oral formülasyonu tedavi amaçlı uygun değildir. Bunun sonucunda hastaların büyük çoğunluğunda tromboembolizmin kronik yönetimi için uzun dönem antikoagülan alımı mümkün olamamaktadır.

*İletişim Adresi

Dr. Mehmet YALTIRIK
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı,
İstanbul, 34390

Tel: 0532-2540944

e-mail: myaltrk@yahoo.com

<i>Oral Antikoagülanların Endikasyonları ve Farmakolojisi</i>	Warfarin	Dabigatran	Rivoraxaban
Endikasyonlar	DVT, PE AF'de trombozun önlenmesi Tekrarlayan MI önlenmesi	AF'de CVA'nın Önlenmesi Elektif THR ve TKR'de VTE Profilaksisi	Elektif THR ve TKR'de VTE Profilaksisi
Doz ve Rejim	INR'ye bağlı Titrasyon Günde 1 kez	AF için 110-150mg/gün BD THR ve TKR için 220 mg/gün	10 mg/gün Tek Sefer
Aksiyon Alanları	Faktör II, VII, IX ve X Protein C ve S	Trombin	Faktör Xa
Oral Biyoyararlanım	Yaklaşık %100	%3-7	%80-100
Plazma Peak Konsantrasyonuna Ulaşma Zamanı (T_{max})	2-8 Saat	2-4 Saat	2,5-4 Saat
Yarılanma Ömrü (T_{1/2})	20-60 Saat	21-17 Saat Renal Problemi Olan Hastalarda 28 Saate kadar	5-13 Saat
Metabolizma	Öncelikle CYP2C9(Karaciğer)	Plazma Ve Karaciğerde Esteraz Katalize Hidroliz ile	Karaciğer: CYP3A4, CYP3A5,CYP2J2
Renal Eliminasyon	%90-100	%80-85	%66
Takip İhtiyacı	Düzenli INR	YOK	YOK

AF: Atrial Fibrilasyon, **CYP:** Sitokrom P, **INR:** Uluslararası Normalize Oran, **MI:** Miyokard İnfarktı, **THR:** Total Kalça Protezi, **CVA:** SerebroVasküler Problem, **DVT:** Derin Ven Trombozu, **MHV:** Mekanik Kalp Kapağı, **PE:** Pulmoner Embolüs, **TKR:** Total Diz Protezi

Tablo 1.

Buna rağmen warfarinin oral preparatlarının çeşitli trombotik hastalıkların tedavisinde etkili sonuçlar doğurduğu görülmüştür. Bunun sonucunda ve de göreceli olarak uzun yarılanma ömrü- günde 1 doz ihtiyacı- bu ilaçların yaygınlaşmasına katkıda bulunmuştur. Diğer taraftan yüksek kanama riskini oluşturması başlangıç etkinliğinin düşük seviyede olması ve dar terapötik aralığı warfarinin sahip olduğu dezavantajlarıdır. Hedef aralıkta belirgin başlangıç düzey farklılaşmalarının olması, öngörülemez çeşitli ilaç ve yiyecek maddesi etkileşimleri de sayılanlar arasına konulabilmektedir (7). Fazla antikoagülan maddeye bağlı potansiyel kanama tehlikesi oluşturması da INR (International Normalized Ratio -Uluslararası Düzeltme Oranı) değerinin mutlak surette ölçülmesi gerektiği sonucunu doğurur.

Bunlara bağlı olarak oral antikoagülanların yeni jenerasyonlarının direkt trombin inhibitörlerinin ve de Faktör Xa inhibitörlerinin tromboembolik hastalıkların oluşumunu engellemek, tedavi etmek için geliştirilmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Bu ilaçların ilk jenerasyonları (bivalrudin, argatroban ve Birleşik Krallık'ta artık

üretilemeyen lepirudin) etkili olmakla beraber intravenöz verilmek zorundaydı. Bunun sonucunda primer olarak heparin uyarımlı trombositopeninin yatarak tedavisinde ve de pertkütan koroner girişim uygulanmış hastaların tedavisinde yer almaktaydılar. Bunun aksine bu ilaçların 2. Jenerasyonları oral preparat halinde kullanılabilen ve warfarin terapisinin yerine geçebilmektedirler.

Dabigatran Etexilate (Pradaxa, Boehringer Ingelheim); direkt trombin inhibitörlerinin ilklerinden biri ve Birleşik Krallık'ta 2012'den beri mevcut olan ilk çeşididir. Dabigatran Etexilate Mart 2012'de kapakçık bağımsız atrial fibrilasyon hastalarında sistemik embolizmin ve inme riskinin azaltılmasında NİCE onayını almıştır. 18,000 hastada yapılan inceleme ile inme veya sistemik embolizmin gelişmesi warfarin alan grupta yılda %1,69 iken 110 mg dabigatran alan grupta yılda %1,53 olarak saptanmıştır. 150 mg dabigatran alan grupta ise bu oran %1,11 e kadar inmiştir. Önemli olan konulardan biri de kanama riskinin %32 azalmasıdır ki dabigatran alan grupta ortaya çıkan sonuç %3,11 olarak belirtilmiştir (8) .

Rivaroxaban (Xarelto) ve Apixiban (Eliquis); da diğer oral direkt trombin inhibitörü olarak geliştirilmiş ve tromboembolik hastalıklarla ilişkili benzer verilere sahiptirler (9). Yine ciddi kanamalarda aralık rivaroxaban ve apixaban alan grupta warfarine göre düşüktür (10-13).

Bu denemeler yaygın reçetelendirme için izlenecek yolları döşemektedir ve de genel popülasyondaki atrial fibrilasyonun prevalansını vermiş olur. Bu da hastahane dışı dental cerrahi operasyonlar için bariz etkilerin ortaya çıkmasını oluşturur. Geleneksel dental cerrahlar, işlemler için prosedürde yer alan temel INR seviyesinin düzey aralığına warfarin ve de warfarine benzer ilaçların farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak hakim olsalar bile yeni bir takım direkt trombin inhibitörlerinde bunu sağlamak oldukça zor bir olasılıktır. Bunun nedeni de dabigatran, rivaroxaban ve apixabanın öngörülebilir antikoagülan tepkisi, hızlı başlangıç göstermesi ve denge etkileri, diyetsel faktörlerden etkilenmemeleri ve de rutin antikoagülan takibine ihtiyaç duymamalarıdır. Bu durumlar her ne kadar warfarine göre yeni ilaçların avantajları olarak görülse de antikoagülan seviyesinin tam değerinin saptanmasında etkin bir yöntem yoktur (INR bu direkt trombin inhibitörlerinin antikoagülan seviyesinin saptanmasında güvenilir bir gösterge değildir). Bu sebeplerden ötürü de Birleşik Krallık'ta cerrahi işlemlerin denemesi sırasında çok kısıtlı kullanım görülmekte ve bu takip operasyon öncesi INR ölçülmesi ile tecrübe elde edilmeye çalışılmaktadır.

Direkt Trombin İnhibitörlerinin ve Faktör Xa İnhibitörlerinin Farmakolojisi

Pıhtılaşma sisteminin akışı yönünde fibrinin oluşumunu engelleyen Warfarinin aksine vitamin K direkt trombin üzerine etkiyerek pıhtı formasyonunda direkt rol alan plazma serin proteaz üretimi ile II, VII, IX ve X pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde rol almaktadır (Fig 1). Trombinin primer görevi fibrinojenin fibrine çevrimidir. Sistemin değerlendirilmesi gereken gerçeği göz önünde tutulursa trombosit aktivasyonu ve agregasyonu fizyolojik olarak trombin tarafından uyarılmaktadır ki antikoagülan ajanların ideal özelliği de trombinin inhibisyonudur (Fig 1).

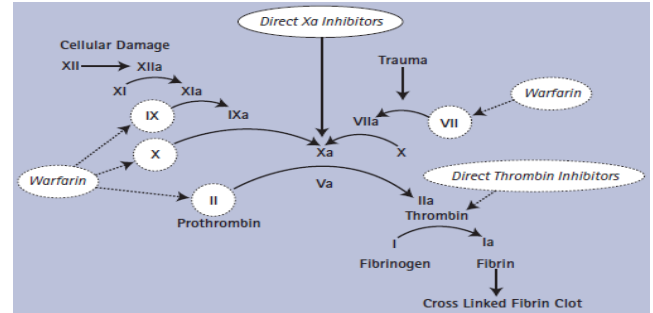


Fig 1. K Vitamini Antagonisti, Warfarin ve Direkt Trombin İnhibitörleri ile Antikoagülasyonun Hedefi

Dabigatran etexilate gastrointestinal sistemden emilen bir ön ilaçtır. Absorbe edildikten sonra plazmada ve karaciğerde bulunan esterazlar ile BIBE 1087 ve BIB 951 adında 2 yapıtaşına neredeyse tamamen hidrolize olur. Bu ürünler de son aktif ajana olan dabigatrana metabolize edilmektedirler. Sitokrom p450 sistemine bağlı olarak Dabigatran etexilate'in dahillik örneğini göstermediği ilaç gruplarında yiyecek ve diğer ilaçlarla etkileşim görülmektedir.

Hepatik aktivasyondan sonra-%80'e kadar dabigatran'ın eliminasyonu burada gerçekleşir- geri kalan aşamayı böbrekler üstlenmektedir. Dabigatran'ın hızlı başlangıç etkisi serum seviyesinde doz alımından sonraki 2 saatlik bir süre zarfında peak düzeyine ulaşması ile sonuçlanmaktadır. Terminal yarılanma ömrü ise 1,318 saattir (Tablo 2).

Renal Fonksiyon (CrCl Ml/Min)	Tahmini Yarı Ömür (Saat)	Elektif Cerrahiden önce Dabigatranı Kesin	
		Kanamaman veya majör cerrahinin yüksek riski	Standart Risk
≥80	Yaklaşık 13	2 Gün Önce	24 Saat Önce
≥50 -80	Yaklaşık 15	2-3 Gün Önce	1-2 Gün Önce
≥30 <50	Yaklaşık 18	4 Gün Önce	2-3 Gün Önce (48 Saatten Fazla)

Tablo 2. Dabigatranın Pre-operatif dönemde kesilmesi için yaygın rehber

Dabigatranın akışını sağlayanın P glikoprotein olduğu gerçeği kendisinin serum düzeylerindeki değişimin P glikoprotein inhibitörleri ile etkileşime girmesi sonucunu doğurmaktadır. Bu tarz ilaçlara amiodarone, dronedarone, verapamil, quinidine, ketoconazole ve klaritromisin gibi ilaçlar

girmektedirken P glikoprotein inhibitörü olarak rifampicin, St. John's bitkisi (Hypericum perforatum) karbamazepine veya fenitoin de sayılabilir (14).

Rivaroxaban ve apixaban ilaçlarının her ikisi de direkt Xa inhibitörü olmakla beraber (15) hızlı etki başlangıcı gösterip, peak kan serum düzeyine doz alımından itibaren 3 saat içinde ulaşırlar. Tek doz alımında terminal yarılanma ömrü 4 ila 9 saattir (75 yaş üzeri hastalarda 12 saate kadar uzayabileceği bildirilmiştir). Her ikisi de aktif faktör X'un protrombinaz bağımlı ilaçlarıdır. Rivaroxaban'ın %65'i böbrek ekskretasyonu sorunda kullanılmakta ve böyle durumlarda tavsiye edilmektedir. Apixaban'ın %25'inin böbrek tarafından excrete edilmesine rağmen Cyp 3A4 tarafından metabolize edilmesi gerçeği göz önünden ayrılması gereken durumların başında gelmektedir. Rivaroxaban ve Apixaban ketokonazol, voriconazole, posakonazol, itraconazole gibi azole gurubu antimikotik ilaç alan veya HIV proteaz inhibitörü kullanan hastalarda tavsiye edilmemektedir. Bütün bunların hepsi hem sitokrom p450'nin hem de P glikoproteinlerin güçlü inhibitörleridir. Aktif substanslar Sitokrom 3A4 veya P glikoproteinini yalnızca 1 antikoagülan eliminasyon yolunu inhibe ettiklerinden aynı klaritromisin gibi ilaçların plazma düzeylerini yükseltmektedirler. Sitokrom p 3A4 inhibitörleri dikkatle ve yardımcı yönetim sistemleriyle koordine olarak kullanılması gereken ilaçlardır (16, 17).

Yeni direkt trombin inhibitörleriyle ilgili klinisyenler için endişeler gittikçe yükseltmekle beraber oral cerrahların yeni antikoagülan kullanan hastaları opere etmesiyle endişe azalma gösterecektir. En büyük endişe ise warfarinde karşılaşılabilecek bir sorunun antagonisti olarak kullanılacak K vitamininin bu yeni ilaçlarda bir işe yaramaması ve direkt antagonistinin bulunmamasıdır.

Warfarin için yaygın pratik; hastaya ait INR değerinin çekim, subgingival küretaj, infiltrasyon veya inferior dental blok işlemlerinden 72 saatten daha önce olmaması kaydıyla ölçülmesidir (18-20). Buna ek olarak düzensiz ve stabil olmayan hasta profilinde bu zaman mefrumu 24 ile sınırlandırılmalıdır. Hastalarda oral antikoagülanlarda ciddi şekilde kanama riski bulunmakta ve de stabil INR değerinin çok küçük bir aralık olan 2,0-4,0 arası olması umulmakta, ve de geçici olarak oral antikoagülanı kesilmiş hastalarda tromboz riski

artmaktadır. Oral antikoagülanların hastaların büyük çoğunluğunda kesilmemesi gerektiği çekim gibi işlemlerde dahi şiddetle önerilmektedir.

Bunların aksine INR değeri 4,0 'ın üzerindeki hastalar kendi antikoagülan ünitesini takip edilen yerlerle konsülte edilmelidir. Prosedür; INR değerinin 4,0 seviyesinin altına inince yeniden programlanmalı ya da 4,0 üzerinde olduğu vakit gerekli mercilere yönlendirme yapılmalıdır. INR değeri 4,0'ın altında olan hastalar dental prosedürler için uygun zamanlamaya sahip hastalar olarak görülmektedir. Önerilen durum bu hastaların sabahın erken saatlerinde veya haftanın ilk günlerinde alınmasıdır ki bunun sebebi olarak olası yeniden kanama durumunda bu sorunla ya 1 gün içinde veya hafta içinin devamında mücadele edebilme imkânının oluşturulmasıdır.

İnfiltratif, intraligamentar veya inferior alveolar anestezi hangi vakada imkanlar dâhilinde kullanılacaksa vazokonstriktör madde içermelidir. İnfirior alveolar anestezi farklı bir yöntem mümkün değilse, kati suretle yapılması gerekiyorsa uygulama oldukça yavaşça yapılması ve kesinlikle aspirasyon tekniği gözden kaçırılmamalıdır.

Ayrıca önerilen durumlardan biri de çekimden sonra soketin absorbe edilebilen hemostatik ajanla- oksije selüloz (Surgicel gibi), kollajen sünger veya rezorbe edilebilen jelatin sponge ile muamele edilmesi, Yüzeyin primer ilişkiye getirilmesi, getirilemiyorsa yara dokularının mümkün olduğunca yaklaştırılması esasına uygun dikiş atılması üzerine belli bir miktar pad ile basınç uygulanması ve hastanın bu padi 15-30 dakika boyunca ısırmasıdır. Hastanın yazılı bir şekilde çekimden sonra yapılması gerekenlerle ilgili bir yazı alması sağlanmalı, eve götürülebileceği tampon verilmeli, bir kanama durumunda irtibata geçebileceği bir acil telefon numarası bilgilendirilmesi yapılmalı ve bu süreç boyunca NSAIDs veya COX₂ inhibitörü esaslı bir ilaç almaması sağlanmalıdır. Bir kanama durumunda alternatifler arasında K vitamini desteği antikoagülasyonu geri çevirebilmek için her zaman olmalıdır.

Bununla beraber warfarin için geçerli olan bu uygulamalar bütün direkt trombin veya faktör Xa inhibitörü kullanan hastalar için bir yol gösterici seçenek olarak uygun değildir.

Bu yazı klinik prensipleri sağlamak niyeti içermese de yeni antikoagülanların farmakolojisi genel prensipleri oluşturmaya

müsaade edecektir ve diğer cerrahi uygulamalar da bu çerçevede var olacaktır.

Direkt Trombin İnhibitörlerinde Cerrahi Zamanlama

Hızlı başlangıç hızlı bitme özellikleri vermesine rağmen en güvenli yol olarak cerrahi öncesi bu antikoagülan ilaçların kesilmesi ve operasyon sonrası dönemde başlaması cerrahi işlemin güvenliği için en geçerli yolların başında gelmektedir. Bu ilaçların yarılanma süresi warfarine göre oldukça kısadır ve de ana hatlarıyla renal fonksiyona bağlı olarak şekillenmekte, bozulmuş renal fonksiyona bağlı olarak da uzama göstermektedir (21). Dental uygulamalarda Dabigatran ile ilgili bir kılavuz oluşturulmaya başlanmıştır.

Warfarini düşünürsek kanama riskini azaltmak için kesilme sağlanırsa bu sefer de tromboz riskinin artması kesinlikle göz önünde bulunması gereken bir sonuç olarak karşımızda belirir. Cerrahi olmayan işlemlerde dabigatranın kesilmesine ihtiyaç yoktur. (Protetik, Konservatif ve Endodontik işlemlerde) Buna rağmen cerrahi dental prosedürler için – periodontal cerrahi, minör oral cerrahi prensipler ve biyopsi veya kanama beklenen durumlarda- önceden planlama yapılmalı ve de hiçbir şekilde bu durumda gerçekleşecek kanamayı dabigatran için geri çevirecek bir uygulama olmadığının bilinmesi oldukça önemlidir (Diğer direkt trombin ve faktör Xa inhibitörleri için de geçerlidir).

Pratik dahilinde hastahanedeki gerçekleştirilecek birincil hizmeti barındıran tedavide böbrek fonksiyonlarının operasyon öncesinde ölçülmesi bu tip ilaçların operasyondan ne kadar zaman önce kesilmesi ile ilgili ana davranışı ortaya çıkaracaktır (22) (Tablo 1). Diş hekimleri için bu tip ilaçlarla karşılaşmak daha içli dışlı olmak bu ilaçların ne zaman kesileceği ile ilgili ve kesin prosedürlerin uygulanması hayati önem taşımaktadır.

Normal renal fonksiyona sahip hastalarda elektif dental işlemlerden, kanama riskinin az olduğu durumlarda 24 saat öncesinden dabigatranın kesilip kesilmemesi halen daha kesin değildir. Ancak yine de 24 saatlik bir kesme yapmak bile antikoagülan maddenin hızlı eliminasyonu ve düşük yarılanma ömrü sebebiyle tromboz riskini ciddi şekilde arttırmaktadır.

Kanamının Kontrolü

Klinisyener için en önemli kanama ile ilişkili verilecek öneri bütün hastalar için potansiyel geri dönüşümsüz kanama riski sebebiyle dokümantasyon yapılmasıdır. Üreticilerden gelen yaygın tavsiye; durumu basınç ile desteklemek ilaç alımı birkaç saat içinde gerçekleşmişse veya hemodiyaliz durumu söz konusuysa dabigatran için uygulanabilir. Yalnız diğer ilaçlarda uygulanan pıhtılaşma sağlayacağı düşünülen yöntemler geçerli değildir (23). Normal geri dönüş böbrek excresyonuna ve fonksiyonuna bağlıdır. Böbrek fonksiyonundaki olası bozukluk bu zamanın daha da gecikmesine yol açacaktır. Kesin olan durum şudur ki acil cerrahi uygulamalarda veya hastahane uygulamalarında beklenmeyen kanama sorununun ortaya çıkması daha çok pratiğe ihtiyaç duyacak noktadır.

Boehringer'in Dabigatran için tün diş hekimlerine yazdığı ürün bilgileri ve kullanım kılavuzları dental prosedür ihtiyacı bazında ne yazık ki erişilebilir Birleşik Krallık verileri veya protokollerle desteklenememiştir.

Dental prosedür planlanan ve risk olduğu düşünülen standart cerrahi risk altındaki hastalarda (diş çekimi, minör oral cerrahi işlem, biyopsi) antikoagülan servisi ile konsülte edilmelidir. Hastanın renal durumuna bağlı olarak dabigatran operasyondan önce kesilmelidir.

Warfarin prosedüründeki gibi önlemler kanama riskini minimuma indirmek için uygulanmalıdır. (Zamanlama prosedürü, lokal anestezi kullanımı ve post op. yapılması gerekenler gibi)

Sonuç

Gelişmekte olan klinik datalar son zamanlarda NICE'e bağlı olup kendi endike olduğu popülasyon içinde dabigatran son zamanlarda inme riskini minimuma indirmek, sistemik embolizmi azaltmak amaçlı kapaktan bağımsız atrial fibrilasyonda opsiyon haline diğer direkt trombin ve faktör Xa inhibitörü olarak kullanılan rivaroxaban ve apixaban gibi gelmiştir. Bu yeni antikoagülan ajanlar bu zamana kadar geçen sürede kullanılan warfarine göre farklı farmakolojiye geri dönüş özelliklerine sahiptirler. Oral cerrahlar yakın zamanda bu tarz ilaçları kullanan hastaları tedavi edecek olacaktırlar. Cerrahi

konusundaki eğitimin yaygın etkisi olarak bu direkt trombin inhibitörleri için yeni protokoller ve kanama yönetimi ile ihtiyaç oluşumuna yol açacaktır.

Kaynaklar

1. Link K P. The Discovery of Dicumarol and Its Sequels. *Circulation* 1959; 19: 97–107.
2. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of Warfarin: Current Status and Future Challenges. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 99–111.
3. Kamali F, Pirmohamed M. The Future Prospects of Pharmacogenetics in Oral Anticoagulation Therapy. *Br J Clinical Pharmacol* 2006; 61: 746–51.
4. Ahmad Y, Lip G Y. Dabigatran Etxilate for The Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Atrial Fibrillation: NICE Guidance. *Heart* 2012; 98: 1404–06.
5. Apixaban for Preventing Stroke and Systemic Embolism in People with Nonvalvular Atrial Fibrillation. NICE Technology Appraisal 275, 2013.
6. Venous Thromboembolism (treatment and long term secondary prevention) Rivaroxaban. NICE Technology Appraisal TA261, July 2012.
7. Onundarson PT, Einarsdottir KA, Gudmundsdottir BR. Warfarin Anticoagulation Intensity in Specialist-based and in Computer-Assisted Dosing Practice. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 382–89.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
9. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman R J. Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. *N Engl J Med* 2009; 361: 594–604.
10. Lassen MR, Ageno W, Borris LC. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776–86.
11. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765–75.
12. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis After Total Knee Arthroplasty (RECORD4): a Randomised Trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–80.
13. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al. Extended Duration Rivaroxaban Versus Short-Term Enoxaparin for The Prevention of Venous Thromboembolism after Total Hip Arthroplasty: a Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2008; 372: 31–39.
14. Boehringer ingelheim. Pradaxa® 110mg hard cap- sules summary of product characteristics.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
16. Bristol-Myers Squibb-Pfizer Eliquis 2.5 mg film- coated tablets Summary of Product Characteristics.
17. Bayer Xarelto 20 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics.
18. Thromboembolic disease. Online information available at www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP164thromboembolicdisease.htm (subscription required).
19. Dewan K, Bishop K, Muthukrishnan A. Management of Patients on Warfarin by General Dental Practitioners in South West Wales: Continuing the Audit Cycle. *Br Dent J* 2009; 206: E8; discussion 214–15.
20. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS. Guidelines for The Management of Patients on Oral Anticoagulants Requiring Dental Surgery. *Br Dent J* 2007; 203:389–93.
21. Clemens A, Haertter S, Friedman J. Twice Daily Dosing of Dabigatran for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: a Pharmacokinetic Justification. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 195–201.
22. Clemens A, van Ryn J, Sennewald R. Switching from Enoxaparin to Dabigatran Etxilate: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety Profile. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 607-16.
23. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA. Guidance on The Emergent Reversal of Oral Thrombin and factor Xa Inhibitors. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1: S141-S145.