

BÖLÜM 13

YENİ NESİL ANTİKOAGÜLAN VE ANTIPLATELET İLAÇLARI KULLANAN HASTALARDA DENTAL İMPLANT CERRAHİSİNİN YÖNETİMİ

Enes ÖZKAN¹

GİRİŞ

Trombozun engellenmesinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmaları açısından antiplateletler, antikoagülanlar ve fibrinolitikler olmak üzere 3 gruba ayrılır. Bu grup içerisinde bulunan fibrinolitik ilaçlar cerrahi ya da acil girişimler sırasında trombusun bozulması için kullanılan ilaçlardır (1). Antiplatelet ve antikoagülan ilaçlar ise birçok serebrovasküler durumlarda, kardiyovasküler hastalıkta ve arteriyel venöz tromboz tedavisinde uzun süreli, diz ve kalça protezi uygulanan kişilerde de kısa süreli olarak kullanılan pıhtılaşma önleyici ajanlardır. Antikoagülasyon amacıyla K vitamini antagonistleri ve heparin gibi antikoagülanlar, antiagregasyon için de asetilsalisilik asit (ASA-Aspirin) gibi ilaçlar uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (2). Bu ilaçları kullanan hastalarda yapılacak oral cerrahi girişimlerin yönetimi literatürde detaylı bir şekilde gösterilmiş (3), ilaçların kesilmeden ve lokal hemostatik önlemlerin alınmasıyla güvenli bir şekilde yapılabileceği bildirilmiştir (4-6). Ancak kullanıma yeni giren direk oral antikoagülanlar (dabigatran, apiksaban, rivaroksaban) ve yeni antiplateletler (klopidogrel, tikagrelor ve prasugrel) gibi ilaçları kullanan hastalarda, dental implant cerrahisi sonrası kanama komplikasyonu ile ilgili kanıtlar yeterli değildir (7, 8). Bu yeni ilaçları alan kişilerin dental implant uygulamalarından önce hemoraji riski açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, bu işlemleri uygulayan diş hekimlerinin literatürdeki yeni bilgiler ışığında hemoraji komplikasyonlarını nasıl yöneteceklerini bilmele-ri oldukça önemlidir (9). Çünkü bu ilaçların kesilmesi ölümcül tromboembolik olaylara neden olabilir. Hem cerrahi sonrası kanama komplikasyonlarını oluşturmadan hem de tromboz riskine de neden olmadan bir strateji belirlemek gerekmektedir (2). Bu riski en aza indirmek için özellikle majör cerrahi işlemlerde kardiyologlar ve diş hekimleri arasında yakın koordinasyon kurularak her hastanın

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü drenesozkan@gmail.com

bireysel olarak değerlendirilmesi, ilaca ara verilip verilmeyeceğinin belirlenmesi, cerrahi müdahalelerin ayrıntılı bir şekilde planlanması gerekmektedir (10).

Mevcut literatür bulgularına göre orta ve minör kanama riskli müdahaleler için antikoagülan ve antiplateletlerin genel olarak kesilmesi artık önerilmemektedir. Yapılan birçok değerlendirmede bu ajanların kesilmesinden sonra hayati embolik olayların meydana gelmesine karşın ilacın etkisi altında gerçekleştirilen cerrahi operasyonlardan sonra hayati kanama problemlerinin meydana gelmediği gösterilmiştir. Hatta meydana gelen kanamanın minör kanamalar olduğu ve sağlıklı hastalara benzer şekilde olduğu bildirilmiştir (11-14). Kanıta dayalı literatürün mevcut durumu göz önüne alındığında ve etkilerine bakılmaksızın tüm antikoagülan ve antiplatelet ilaçlar düşünüldüğünde, ilacı bırakmaksızın yapılan cerrahi müdahalelerin kanama riskini artırdığı ancak lokal hemostatik önlemler ile bu kanamaların kontrol altına alınabileceği sonucuna varılmıştır. Diğer önemli klinik sorulardan biri de eğer bu işlemler ilaç kesilmeden yapılacaksa ne zaman yapılması gerektiğidir. Literatürdeki en son bilgilere göre, bu ilaçların en son kullanımlarından sonra yarılanma ömürlerinin iki katı süre geçmeden yapılan tüm cerrahi uygulamaların kanama riskini artırdığı bildirilmiş, yapılacak cerrahi müdahalenin boyutuna göre bu süreye karar verilmesi gerektiği vurgulanmıştır (10). Antiplatelet veya antikoagülan kullanan hastalarda ayrıca karaciğer hastalığı, kemik iliği hastalıkları, malabsorbsiyon, böbrek hastalıkları gibi komorbid durumların varlığında kanama eğilimlerinin artabileceği bilinmelidir (15). Diğer önemli hususlardan biri de hangi cerrahi müdahalenin ne kadar kanama riski oluşturduğudur. Araştırmacılar tarafından yapılan, oral cerrahi müdahalelerin kanama risklerinin sınıflandırması değişkenlik göstermektedir (10). Ancak genel yaklaşım bakıldığında düşük kanama riskli müdahaleler 1-3 adet diş çekimi ve 1-3 adet implant yerleştirme, yüksek riskli işlemleri ise 4 adet ve daha fazla diş çekimleri, 3'den fazla implant yerleştirilmesi olarak ifade etmiştir (13).

Yukarıda özet bir şekilde değinilen bu ilaçların etki mekanizmaları, güncel kullanımları ve cerrahi müdahalelerin yönetimi konusu, aşağıda ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır.

ANTIPLATELET İLAÇLAR

Antiplatelet ilaçlar trombosit fonksiyonları veya aktivasyonu için gerekli olan yollara etki ederek pıhtı oluşumunu engellerler. Antiplatelet ilaçlara aspirin, dipiridamol, ticagrelor ve tienopridinler (klopidogrel, tiklopidin ve prasugrel) örnek olarak verilebilir. Bu ilaçların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir (15).

En eski zamanlardan beri antiagregan amaçlı olarak kullanılan aspirin siklo-oksijenaz-1'in geri dönüşümsüz inhibitörüdür. Birçok çalışmada cerrahi işlemlerden önce kesilmesinin gerekli olmadığı bildirilmiştir (7). Aspirinden sonra kullanılmaya başlanan antiplatelet ilaçlardan tiklopidin ise trombositlerin yüzeyindeki P2Y12 reseptörlerinin antagonistidir. Daha yeni zamanlarda klopidogrel, prasugrel ve tikagrelor kullanıma girmiştir (8). Oral olarak kullanılan bu ilaçların dışında parenteral olarak glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri olan tirofiban, eptifibatid ve abciximab kullanılmaktadır (16). Bu yeni nesil ilaçlar özellikle serebrovasküler hastalıklarda, akut koroner sendromlarda ve koroner girişimler sonrasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Farklı etki mekanizmalarına sahip olmalarından dolayı kombine uygulamaları da tercih edilmektedir. Çıplak metal stent uygulamaları akabinde 4-6 hafta, ilaç salınımlı stentlerde ise 12 ay boyunca ikili antiplatelet (ASA + yeni antiagreganlar) tedavisi uygulanabilmektedir. Bu kombinasyonlar sıklıkla düşük doz aspirin ve klopidogrel'den meydana gelir (7, 8).

Yapılan araştırmalarda bu ilaçların kesilmesinin iskemik olayları %10 oranında artırdığı bildirilmiştir. Özellikle komplike katater girişimleri yapılan hastalarda ikili antiplatelet tedavisinin kesilmesi stent trombozları oluşması açısından riski artırmaktadır (17). Bu nedenle özellikle kompleks koroner girişimlerin hemen sonrasında yapılması düşünülen dental implant cerrahisi uygulamaları için bu ilaçlar kesilmemeli, implant cerrahisi ileri bir tarihe ertelenmelidir. Bunun dışında birçok çalışmada ikili ve tekli antiplatelet tedavi altındaki kişilerde minör ya da orta dereceli kanama riski bulunan cerrahi vakaların (3 implanta kadar) ilacın kesilmeden yapılması önerilmektedir (5, 18-20). Ancak kanama riskinin özellikle periodontitis/gingivitis durumlarda daha da arttığı unutulmamalıdır (2). Son dönemlerde yapılan bir derlemede tekli ya da kombine antiplatelet kullanan hastalarda yapılan oral cerrahi işlemlerden sonra yalnızca %2,7 hastada lokal kanama komplikasyonu görüldüğü bildirilmiş ve bu hastaların lokal hemostatik önlemler ile tedavi edildikleri bildirilmiştir (6). Kanama riski yüksek olan vakalarda lokal hemostatik önlemlerin (mekanik bası, absorbe jelatin, kollajen sponçlar, okside rejener selüloz, fibrin yapıştırıcı, çitosan, traneksamik asit-spanca emdirilerek ya da günde 4 kez gargara şeklinde, suturlama, aminokaproik asit uygulaması) (2, 21) alınması tavsiye edilmektedir. Bunların yanında dental implant cerrahileri için, cerrahi rehberlerin kullanılması ve flepsiz cerrahi tekniklerinin kullanılmasının antikoagülan kullanan hastalarda yararlı olabileceği bildirilmiştir (7). Majör cerrahi işlemlerde ise klopidogrel 5 gün, prasugrel 10 gün, tikagrelor ise 5 gün önceden kesilmesi gerekir. Bu ilaçlar kesildiğinde ise nasıl bir seçenek uygulanabileceği ile alakalı tam olarak kanıtlanmış bir seçenek bulunmamaktadır (8).

Ticagrelor veya prasugrel klopidogrelle göre kardiyovasküler komplikasyonları engellemede daha etkili iken daha fazla kanama komplikasyonlarına neden olmaktadır (22).

Tablo 1: Antiplatelet ilaçların özellikleri

Antiplatelet ilaçlar	Hedef	Günlük kullanım	Onay tarihi	Piyasa ismi
Aspirin	Cox1	1x1	1988	Corasprin, Ecoprin
Tiklopidin	P2Y12	2x1	1991	Ticlid
Klopidogrel	P2Y12	1x1	1997	Plavix
Prasugrel	P2Y12	1x1	2009	Effient
Ticagrelor	P2Y12	2x1	2010	Brilinta
Dipiridamol	cGMP V	2x1-3x1	1961	Aggrenox

Trombosit fonksiyonlarının takibi ve bu ilaçlara bağlı kanama riskinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu ilaçları kullanan kişiler uzun kanama zamanına sahiptir. Ancak kanama zamanı testi, dental implant cerrahilerinden sonra olası kanama komplikasyonları açısından güvenilir bir test değildir. Trombosit fonksiyon testleri bu durumun değerlendirilmesinde daha hassas sonuçlar verir (7). PFA-100 (Platelet Function Analyzer) testi özellikle aspirin kullanan hastalarda trombositlerin adhezyon ve agregasyon özelliklerinin incelenmesinde ve takibinde en yaygın olarak kullanılan fonksiyon testidir. Kanama zamanı ve VerifyNow sistemi hem aspirin hem de klopidogrel kullanan hastaların takibinde trombosit aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (23). Ultegra ise aktif trombositlerin fibrinojene bağlanabilme yeteneklerinin ölçülmesini sağlar. Bu test Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri olan tirofiban, eptifibatid ve abciximab gibi ilaçların etkisini ölçmek için kullanılmaktadır (9).

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Antikoagülanlar uygulanma yöntemlerine göre oral ve parenteral olarak sınıflandırılabilirler. Sık kullanılan oral antikoagülan ilaçları, K vitamini antagonistleri, direkt oral antikoagülanlar (direkt trombin inhibitörleri ve direkt faktör Xa inhibitörleri) oluştururken unfraksiyonel heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler ise parenteral antikoagülanları kapsamaktadır (2, 9). Antikoagülanlar genel olarak pulmoner emboli, atrial fibrilasyon, mekanik kalp kapağı protezlerinde ve derin ven trombozlarında kullanılmaktadır (7).

Antikoagülan kullanan hastalarda dental implant cerrahilerinin yapılmasında farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Direk oral antikoagülanların devam edilmesi, cerrahi işlemden bir gün önce ara verilmesi ya da düşük molekül ağırlıklı heparin ile köprüleme yapılması gibi seçenekler bulunmaktadır. Ancak kanama riski yalnızca antikoagülana değil operasyonun ne kadar invaziv olduğu ile alakalıdır. Basit immediat implantasyondan greftleme yapılan kompleks vakalara kadar farklı seviyelerde dental implant cerrahi uygulamalarında farklı derecede kanamalar meydana geleceği bilinmelidir (24). Her halükarda antikoagülasyon etkisinde çalışmak koagülasyondan her zaman daha risklidir. Bu nedenle özellikle antikoagülan tedavi kısa dönem için yapılacaksa dental implant uygulamaları gibi elektif cerrahilerin ertelenmesi daha doğru bir yaklaşım oluşturur (2).

Her ne kadar oral K vitamin antagonistleri ve heparin 20. Yüzyılın ilk zamanlarından beri kullanılıyor olsa da, bu bölümde yeni antikoagülan ilaçların etkinliğini anlatırken farklarının anlaşılabilmesi için bu ilaçlardan da kısaca değinilmiştir.

K Vitamini Antagonisti (Varfarin)

K vitamin antagonistleri arasında en sıklıkla kullanılan ilaçlar kumarin türevleri olan varfarin (Coumadin), asenokumarol ve fenprokumon (Marcumar)'dur (Bajkin ve ark. 2020). Varfarin K vitamin-epoksid redüktaz enzimini bloke eder (9). Böylece faktör II, VII, IX ve X'u inhibe eder. Varfarinin yaklaşık olarak 40 saatlik bir plazma yarı ömrü vardır. Antikoagülasyon etkisi ise daha uzundur (2). Ancak heparinden farklı olarak varfarinin etkisi ilk 8-12 saat içinde gözlenmez (15). Bu ilacın kompleks bir farmakodinamiğinin ve dar bir terapötik indeksinin olması nedeniyle sürekli olarak izlenmesine (INR- International Normalized Ratio ile) ihtiyaç vardır. Gıdalarla ve diğer ilaçlarla kolaylıkla etkileşebilir. Varfarin ile aspirin, klopidogrel, Cox2 inhibitörleri, sefalosporin, metranidazol, amoksisilin ve doksisisiklin gibi ilaçlar kullanılmamalıdır. (25). Bu etkileşimler nedeniyle antikoagülasyon genellikle yetersiz kalmakta ve sık INR takibi yapılması gerekmektedir (26). Bu ilaçları kullanan hastalarda INR'nin terapötik aralığı 2-3'tür (27). Ancak yüksek tromboembolizm riski olan hastalarda ise terapötik sınır 3,5'tir (7).

K vitamini antagonistlerini kullanan hastalarda oral cerrahi işlemlerde meydana gelebilecek kanama riski birçok çalışmaya konu olmuştur (28-30). Her ne kadar bazı çalışmalarda bu ilaçların yüksek kanama riskli cerrahi işlemlerden 5 gün önce bırakılması tavsiye edilse de (9) son yapılan çalışmalarda INR'si 1,5'in altında olan hastalarda varfarinin anlamlı bir kanama riski oluşturmadığı bildirilmektedir (31, 32). Bu işlemlerden sonra meydana gelebilecek kanamalar ise lokal hemostatik yaklaşımlar ile kontrol altına alınabilir (2). Diğer kanıtlar ve kapsamlı

klirik deneyimlerin sonuçlarına göre, düşük kanama riskli işlemlerde ve takibinde (işlemden 24 saat önce yapılan teste göre) INR'si 3,5'den düşük hastalarda bu ilaçların kesilmesi önerilmemektedir (33). Ayrıca cerrahi işlemlerden önce PT, aPTT ve INR'nin değerlendirilmesi faydalı olabilir. Bu hastaların acil kanamalarında ise yüksek doz K vitamini, protrombin kompleks konsantreleri ve taze donmuş plazma kullanılmaktadır (9, 15). Hastaların INR'si 3,5'in üstünde ise doz ayarlamasına gitmek gerekir ve dental implant cerrahisi INR 3,5'in altına düşene kadar ertelenmelidir (9).

Heparin

Hızlı etkili bir antikoagülandır, i.v ve subkutan olarak kullanılabilir. Bu ilaçların dental implant uygulamaları gibi cerrahi işlemlerden önce kesilmesi gerekebilir, ya da kısa etkili olan antikogülanlar ile köprüleme yapılabilir. Bu ilaçların yarılanma ömrü karaciğer ve böbrek hastalıkları olan kişilerde daha uzundur. Acil durumlarda Antidotu olarak protamin sülfat kullanılır (15). Heparin iki sınıfa ayrılabilir: düşük molekül ağırlıklı heparin ve unfraksiyonel heparin. (2).

Unfraksiyonel heparin, intravenöz olarak verilir. Antitrombotik etkisini birçok yolla gösterebilir ancak ana mekanizma, antitrombin III'ün aktivitesini artırmak ve ayrıca pıhtılaşma faktörü Xa ve IIa'yı konformasyonel olarak değiştirmektir. Ayrıca faktör IXa, XI ve XIIa inhibisyonuna da neden olur. Cerrahi işlemlerden 6 saat önce bu ilacın kesilmesi ve cerrahi işlemlerden önce aPTT değerlerinin incelenmesi gerekir (9). Heparinin günlük takibinde uygun dozlama için düzenli laboratuvar takibine ihtiyaç vardır (2). Laboratuvar takipleri aPTT testi ile veya pıhtılaşma zamanı ile yapılmaktadır (34). Uzun süreli kullanımlarında osteoporoz riski vardır (35).

Düşük moleküllü heparin ise subkutan olarak verilir. Antitrombin III'e bağlanır ve yalnızca faktör Xa'yı inhibe eder (9). Bu ilaçların anti faktör Xa etkisi unfraksiyonel heparinden yüksektir. Ayrıca daha uzun yarılanma ömrüne, daha iyi bir biyoyararlanıma, daha öngörülebilir bir yanıtı sahiptir. Yalnızca Xa'yı inhibe ettiğinden dolayı varfarin ve unfraksiyonel heparindeki gibi aPTT ve INR kontrolüne gerek yoktur (2). Ayrıca düşük molekül ağırlıklı heparinin yarı ömrü 3-4 saattir. Bu nedenle bu ilaçların, tıbbi bir açıdan kontraendikasyonu yoksa operasyondan 12-24 saat önce kesilmesi en iyi seçenektir (9). Eğer kesilmesi istenmiyorsa, bu ilaçların etkinliğinin en düşük olduğu ve yeterli hemostatik koşulların oluşabileceği zamanın (yarılanma zamanlarından sonra) tercih edilmesi

önerilmektedir (2). Yapılan randomize çalışmalar ve büyük meta analiz incelemeler, düşük molekül ağırlıklı heparin kullananlarda varfarin kullananlara göre oral cerrahi girişimlerden sonra anlamlı bir kanama komplikasyonu oluşmadığı bildirilmiştir (31, 46).

Direk Oral Antikoagülanlar (DOAC)

Yeni nesil oral antikoagülanların geliştirilmesiyle eski antikoagülan ilaçların sahip olduğu bazı dezavantaj ve komplikasyonlar elimine edilmiştir. Varfarinle kıyaslandığında oldukça fazla avantaja sahiptir: hızlı başlangıç zamanı ve direk etki, öngörülebilir antikoagülan etki, geniş bir terapötik aralık, kısıtlı ilaç ve yiyecek etkileşimi, doz değişikliğine gitmeden sabit dozlarda uygulanması, izlenmesine ihtiyaç olmaması, yaş cinsiyet ve vücut ağırlığından bağımsız hareket etmesi (7). Bu avantajların en önemli nedeni varfarinin aksine direk oral antikoagülanlar koagülasyon sürecindeki spesifik enzimlere etki etmesidir (2).

Direk oral antikoagülanlar, faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) ve direk trombin inhibitörlerini (dabigatran) içermektedir (9). En sık kullanılan direk oral antikoagülanların özellikleri Tablo 2'de verilmektedir. Bu ilaçlar elektif diz ve kalça eklemi operasyonlarından sonra trombozun engellenmesi, arteriyel fibrilasyonlu hastalarda sistemik embolizmi ve kalp krizini önlemek amacıyla kullanılmaktadır (7). Bu ilaçlar tromboembolik olayları önlemede varfarin kadar etkilidir, majör kanama komplikasyonları açısından ise daha az risklidir (2). Operasyon öncesinde heparin ile köprüleme gereksinimleri daha azdır (8).

Faktör Xa inhibitörleri Faktör Xa'nın protrombini trombine katalize eden kısmını bağlayan, dolayısıyla trombin oluşumunu engelleyen küçük moleküllerdir. Serbest dolaşan ya da pıhtı içerisindeki faktör Xa'ya bağlanabilirler. Seçici ve geri dönüşümlü etkileri vardır. Direk etkili faktör Xa inhibitörlerinin böbrek fonksiyonları da normale minör cerrahi prosedürlerden önce kesilmesine gerek yoktur. Çalışmalar lokal hemostatik önlemlerin alınmasıyla direk oral antikoagülan kullanan hastalarda diş çekimi ve dental implant cerrahilerinin yapılabileceğini bildirmektedir (37, 38). Ancak yoğun kanamalı işlemlerden önce karaciğer ve böbrek fonksiyonları da dikkate alınarak işlemden 1-7 gün önce bırakılabileceği bilinmelidir. Bununla beraber özellikle majör cerrahilerden önce aPTT, PT ve anti faktör Xa değerlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (9). En sıklıkla kullanılanları rivaroksaban ve apiksabandır.

Tablo 2: Yeni nesil oral antikoagülanlar ve özellikleri

	Apiksaban (Eliquis)	Rivaroksaban (Xarelto)	Dabigatran (Pradaxa)
Etki mek.	Anti-FXa	Anti-FXa	Anti-FIIa
Cmax	3-4 s	2-3 s	2 s
T ½	8-15 s	7-11 s	8-15 s
Eliminasyon	%27 böbrek %73 karaciğer	%33 aktif böbrek %33 karaciğer %33 inaktif böbrek	%80 böbrek %20 karaciğer
Kullanım	2x1	1x1	1x1, 2x1
Antidot	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Idarucizumab
Etkileşim	CYP3A4, P-gp	CYP3A4, P-gp	P-gp

Rivaroksaban (Xarelto)

Rivaroksaban direk olarak faktör X inhibisyonu sağlar. Bunun yanında trombosit agregasyonu ve trombin üzerinde direk olarak inhibisyon etkisi yoktur. Etkisinin başlaması yaklaşık 2-5 saat, yarılanma ömrü ise 5-9 saattir. Yaşlılarda ve böbrek hastalarında bu süre 11 saate kadar uzayabilir. Yaklaşık olarak 18 saat boyunca etkinliği devam eder (39, 26). Yiyecekler ile biyoyararlanımı değişmez, az sayıda ilaç ile etkileşime girer. Ancak bu hastalarda non-steroid ilaçların kullanılması önerilmez. Bu ilaçtan kaynaklı minör kanamalar için ilacın kesilmesi yeterli görülmüştür. Ancak majör kanamalar meydana gelirse kan transfüzyonu yapılması gerekebilir (40). Rivaroksaban'ın makrolid grubu olan klaritromisin ile birlikte reçete edilmemesi gerekir (41).

Apiksaban (Eliquis)

Apiksaban güçlü direk etkili faktör X inhibitörüdür. Bu ilaçlar dolaylı olarak trombosit agregasyonunu da etkiler. 3-4 saat içinde en yüksek plazma seviyesine ulaşır. Günlük kullanımı değişkenlik gösterebilir. Buna bağlı olarak da yarılanma ömrü değişebilir. Günde 2 kez uygulandığı zaman yarılanma ömrü 11 saat, günde bir kez uygulandığında 15 saate kadar değişebilir (42). Yiyecekler ve diğer ilaçlar ile etkileşimi düşüktür. Bu ilaçların antidotu ise andexanet alfa'dır (43). Bu ilaçların yüksek kanama riskli işlemlerde (3 implant üstü) ortalama 24-48 saat öncesinden kesilmesi gerekmektedir. İşlem sonrasında ilaca operasyondan 2-3 gün sonra başlanmalıdır (15).

Dabigatran (Pradaxa)

Dabigatran gibi direk trombin inhibitörleri, serbest olan fibrine bağlı ve pıhtıya bağlı trombini inhibe eder ve trombusün büyümesini engeller. (9). Bu ilacın

yaklaşık olarak %80'i 12-17 saatlik bir eliminasyon süreciyle idrarla atılır. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda bu süre daha da uzayabilir (2). Bu nedenle böbrek fonksiyonları yeterli ise minör kanamaların çözülmesi için ilacın kesilmesi ve lokal hemostatik önlemler genellikle yeterli olur. Majör kanamalarda kan ürünleri replasmanı, rekombinant faktör VII, protrombin kompleks konsantreleri düşünülebilir (15). Dabigatranın neden olduğu kanama riski, düşük molekül ağırlıklı heparinlerden daha azdır. Dabigatranın 24 saat kesildikten sonra yapılan oral cerrahi girişimler sonrasında kanama oranları açısından varfarin kullanan grupla anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (44). Diğer bir çalışmada ise cerrahi dış çekimi veya implant cerrahisi yapılan 116 hastada ilaçların kesilmediği ve majör bir kanama komplikasyonu meydana gelmediği bildirilmiştir (45). Farklı bir çalışmada da dabigatran ve rivaroksaban kullanan hastalarda dental implant uygulamalarının güvenliği incelenmiş ve ilacın kesilmeden dental implant cerrahilerinin uygulanabileceği bildirilmiştir (39). Her ne kadar 3 implanttan daha az olan işlemlerde ilacın kesilmesine gerek olmadığı bildirilse de güvenli dental implant cerrahisi için işlemten en fazla 24 saat önce INR testi yapılması tavsiye edilmektedir. INR'de terapötik değer olan 2-4 arası ve altında ise ilaç kesilmesine gerek görülmemiştir. Ancak 4'den daha büyük INR değerleri altında komplike ve invaziv girişimlerin yapılmaması önerilmektedir (15). Eğer ilaç kesilmeyecekse ilaç alındıktan 12-24 saat sonra cerrahi için en güvenilir zaman oluşmaktadır Böbrek yetmezliğine bağlı olarak ilaç birikiminin görülebileceği ya da direk oral antikoagülanlar ile etkileşime geçip etkisini artıran ek ilaç kullanan hastalarda ilaçların 24 saat öncesinden kesilmesi düşünülebilir (2). İlacın en yüksek plazma seviyelerinde cerrahi müdahalelerden kaçınılması gerekir (9). Cerrahiden 6-8 saat sonra yeniden başlanmalıdır (15).

Direk faktör Xa veya direk trombin inhibitörleri alan ve kanama riski yüksek olan bir cerrahi işlem yapılacaksa, cerrahi gününde günde bir kez alınan ajanların (rivaroksaban, edoksaban) sabah dozunun ertelenmesi ve atlanması, günde iki kez alınan ilaçların (apiksaban, dabigatran) ise bir dozunun ertelenmesi ve atlanması önerilir. Rivaroksaban veya edoksaban dozlarını genellikle akşamları alan hastalar için cerrahi işlemlerden önce ilaç programlarını değiştirmeye gerek yoktur (9). Tüm bunların yanında dental implant cerrahilerinden önce antikoagülana ara verme kararı için kar-zarar değerlendirilmesi yapılması gerekmektedir. Meta analiz çalışmalar antikoagülan kullanan hastalarda anlamlı olmamakla beraber kanamanın arttığı bildirilmiştir. Ancak dental implant cerrahilerinden önce ilaç kesilecekse bu muhakkak hasta özelinde düşünülmelidir. Ve hasta muhakkak konsülte edilmelidir. Ancak bütün çalışmalarda dental implant cerrahilerinden

sonra meydana gelebilecek herhangi bir kanama probleminin lokal hemostatik önlemler ile kontrol edilebileceği bildirilmiştir. Ancak yapılacak prospektif araştırmalar ile tek implant cerrahisinden kompleks cerrahi işlemlere kadarki prosedürler için kanama riskinin araştırılması gerekmektedir (24).

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanan kişilerde kompleks bir anamnez alınmalı, kanama riskini artırabilecek başka ilaç ve hastalıkların varlığı araştırılmalıdır. Bu hastalarda ayrıca komorbid bir hastalığın olup olmadığını ve kan durumunu gözlemlemek için tam kan incelemesi yapılmalıdır.
- Antiplatelet ve antikoagülan kullanan hastalarda kanama oranını artıran en önemli etkenlerden biri cerrahi işlemin şeklidir. Bu nedenle bu hastalarda yapılabilecek cerrahi işlemlere cerrahin kendisi karar vermelidir. Ayrıca dental implant cerrahisinin boyutu büyüdükçe durumun daha ayrıntılı ele alınması gerekmektedir.
- Dental implant cerrahisi genellikle primer flep kapatma ile yapıldığından dolayı basit diş çekimlerine kıyasla daha düşük kanama riskine sahiptir.
- Gingivitis ve periodontitis durumlarında antikoagülan ve antiplatelet ilaç kullananlarda meydana gelebilecek kanamanın artabileceği bilinmelidir. Bu durumlarda basit diş çekimleri dahi yapılmamalıdır.
- Antikoagülan ve antiplatelet ilaç kullanan hastalarda yeterli bir kanama kontrolü için hastaların sabah saatlerinde alınması önerilmektedir.
- Antikoagülan ve antiplatelet ilaç kullanımı geçici olarak kullanılıyorsa, dental implant cerrahisi tedavi bitene kadar ertelenmelidir.
- Antikoagülanlar ve antiplatelet ajanları kullanan kişilerde minör cerrahi işlemlerden önce hemostatik önlemler alındığı takdirde ilaç rejiminin değiştirilmemesi gerektiği konusunda genel bir fikir birliği vardır. Bu ilaçları kesmenin veya azaltmanın meydana getirebileceği tromboembolizm, SVO ve MI gibi komplikasyonların, uzun sürse de kontrol edilebilecek lokal kanama komplikasyonlarından çok daha riskli olduğu bildirilmektedir.
- Yüksek kanama riskli cerrahi işlemler, hemostatik önlemlerin yeterli olduğu ve yoğun bakım ünitelerinin olduğu ortamlarda deneyimli cerrahlar tarafından yapılması gerekmektedir.
- Yüksek kanama riskli bir dental implant cerrahisi (3 implant üstü) gerçekleştirilecek ise, durum kişiye özel değerlendirilmeli, fayda/risk oranına göre antikoagülasyonun veya antiplatelet tedavinin kesilmesine karar verilmelidir. İlaçlara göre ortalama kesilmesi gerek süreler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Antikoagülan ve antiplatelet ilaçların cerrahi öncesi kesilme zamanları

İlaçlar	Etki	Ticari isim	Süre
Standart heparin	Antikogülan	Heparin	4-6 saat
Düşük molekül ağırlıklı heparin	Antikogülan	Clexan, Oksapar	12 saat
Rivaroksaban	Antikogülan	Xarelto	22-26 saat
Apiksaban	Antikogülan	Eliquis	20-30 saat
Varfarin	Antikogülan	Coumadin	5 gün
Dabigatran	Antikogülan	Pradaxa	24-34 saat
Klopidogrel	Antiagregan	Plavix	5 gün
Tiklopidin	Antiagregan	Ticlid	10 gün
Prasugrel	Antiagregan	Efient	7 gün
Tikagrelor	Antiagregan	Brilinta	5 gün

- Tek antiplatelet ajan kullanan hastaların, düşük kanama riski olan cerrahi işlemlerden önce kesmelerine gerek yoktur. İkili antiplatelet tedavi durumlarında veya yüksek kanama riski olan invaziv dental prosedürlerde, antikoagülyasyona ara vermenin fayda/risk oranı bireysel olarak değerlendirilmelidir.
- Antikoagülan ve antiplatelet tedavi alanlarda analjezik amaçla kullanılacak en etkili ilaç parasetamoldür.
- Rivaroksaban kullanan hastalarda antibiyotik olarak makrolid grubu olan klaritromisin tercih edilmemelidir. Ancak bu durum dabigatran için geçerli değildir.

KAYNAKLAR

1. Chan NC, Weitz JI. Antithrombotic Agents. Circ Res 2019;124: 426e36.
2. Martinez M, Tsakiris DA. Management of Antithrombotic Agents in Oral Surgery Maria Martinez and Dimitrios A. Tsakiris. Dent J (Basel). 2015 Oct 6;3(4):93-101.
3. Aframian, D.J.; Lalla, R.V.; Peterson, D.E. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. 2007, 103, e1–e11.
4. Bajkin BV, Vujkov SB, Milekic BR, Vuckovic BA. Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. J Am Dent Assoc. 2015;146:375-381.
5. Bajkin BV, Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB, Bajkin IA. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. 2015;53:39-43
6. Wahl MJ, Pintos A, Kilham J, Lalla RV. Dental surgery in anticoagulated patients—stop the interruption. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119:136-157
7. Bajkin BV, Wahl MJ, Miller CS. Dental implant surgery and risk of bleeding in patients on antithrombotic medications: A review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020 Nov;130(5):522-532.

8. Karadağ B., İkitimur B., Öngen Z., Yeni Oral Antikoagülan ve Antiagregan İlaçları Kullanan Hastalarda Perioeratif Yaklaşım. Arch Turk Soc Cardiol 2012;40(6): 548-551
9. Yang JH, Chen HM, Kuo YS, Chiang CP. Management of patients taking antithrombotic drugs before dental surgery. J Dent Sci. 2020 Jun;15(2):222-224.
10. Buchbender M, Schlee N, Kesting MR, Grimm J, Fehlhofer J, Rau A. A prospective comparative study to assess the risk of postoperative bleeding after dental surgery while on medication with direct oral anticoagulants, antiplatelet agents, or vitamin K antagonists. BMC Oral Health. 2021 Oct 7;21(1):504.
11. Cervino G, Fiorillo L, Monte IP, De Stefano R, Laino L, Crimi S, et al. Advances in antiplatelet therapy for dentofacial surgery patients: focus on past and present strategies. Materials (Basel). 2019;12(9).
12. Lu SY, Lin LH, Hsue SS. Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. J Formos Med Assoc. 2018;117(11):979-86
13. Lupi SM, Rodriguez YBA. Patients Taking Direct Oral Anticoagulants (DOAC) undergoing oral surgery: a review of the literature and a proposal of a Peri-operative management protocol. Healthcare (Basel). 2020;8(3).
14. Schmitt CM, Rusche B, Clemm R, Neukam FW, Buchbender M. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study. Clin Oral Investig. 2020;24(8):2653-62.
15. Bulut A., Bulut Ö., Erbaş D., Dişhekimliği Hastalarında Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanım Prensipleri. 2013;7(2):1485-1500
16. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e89S-e119S.
17. Iakovou, I.; Schmidt, T.; Bonizzoni, E.; Ge, L.; Sangiorgi, G.M.; Stankovic, G.; Airolidi, F.; Chieffo, A.; Montorfano, M.; Carlino, M.; et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005, 293, 2126-2130.
18. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. Am J Cardiol. 2011;108:964-967
19. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk factors affecting postoperative hemorrhage after tooth extraction in patients receiving oral antithrombotic therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69: 1550-1556.
20. Napenas JJ, Oost FC, DeGroot A, et al. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;115:491-499.
21. Flanagan D. Tranexamic acid tamponade to control postoperative surgical hemorrhage. J Oral Implantol. 2015;41:e82-e89.
22. Sivoletta, S.; De Biagi, M.; Brunello, G.; Berengo, M.; Pengo, V. Managing dentoalveolar surgical procedures in patients taking new oral anticoagulants. Odontology 2015, 103, 258-263.
23. Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. Heart 2018;104:1461e7.
24. Dawoud BES, Kent S, Tabbenor O, George P, Dhanda J. Dental implants and risk of bleeding in patients on oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Int J Implant Dent. 2021 Aug 25;7(1):82.
25. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: accp guidelines Chest 2012;141(Suppl):e419S-e494S
26. O'Connell JE, Stassen LF. New oral anticoagulants and their implications for dental patients. J Ir Dent Assoc. 2014;60:137-43.
27. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e326. S-e350 S.
28. Iwabuchi, H.; Imai, Y.; Asanami, S.; Shirakawa, M.; Yamane, G.; Ogiuchi, H.; Kurashina, K.;

- Miyata, M.; Nakao, H.; Imai, H. Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: A cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open*. 2014 4, e005777.
29. Salam, S.; Yusuf, H.; Milosevic, A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007, 45, 463–466.
 30. Svensson, R.; Hallmer, F.; Englesson, C.S.; Svensson, P.J.; Becktor, J.P. Treatment with local hemostatic agents and primary closure after tooth extraction in warfarin treated patients. *Swed. Dent. J.* 2013, 37, 71–77.
 31. Bajkin, B.V.; Popovic, S.L.; Selakovic, S.D.J. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009, 67, 990–995.
 32. Campbell, J.H.; Alvarado, F.; Murray, R.A. Anticoagulation and minor oral surgery: Should the anticoagulation regimen be altered? *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2000, 58, 131–135.
 33. Yeung LYY, Sarani B, Weinberg JA, McBeth PB, May AK. Surgeon's guide to anticoagulant and antiplatelet medications part two: antiplatelet agents and perioperative management of long-term anticoagulation. *Trauma Surg Acute Care Open* 2016;1:1e7.
 34. Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016; 4: 38
 35. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Lowmolecular-weight heparininduced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19:3-12
 36. Siegal, D.; Yudin, J.; Kaatz, S.; Douketis, J.D.; Lim, W.; Spyropoulos, A.C. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012, 126, 1630–1639.
 37. Lababidi E, Breik O, Savage J, Engelbrecht H, Kumar R, Crossley CW. Assessing an oral surgery specific protocol for patients on direct oral anticoagulants: a retrospective controlled cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47:940-946.
 38. Patel JP, Woolcombe SA, Patel RK, et al. Managing direct oral anticoagulants in patients undergoing dentoalveolar surgery. *Br Dent J.* 2017;222:245-249.
 39. 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.
 40. Lim HY, Ho P. Direct oral anticoagulants in dental patients including the frail elderly population. *Dent J.* 2016;4:1-10.
 41. 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.
 42. Lopez-Galindo M, Bagán JV. Apixaban and oral implications. *J Clin Exp Dent.* 2015;7:528-34.
 43. Dinkova A, Kirova D, Delev D. Management of patients on anticoagulant therapy undergoing dental surgical procedures. *J of IMAB.* 2013;19:321-26
 44. Healey, J.S.; Eikelboom, J.; Douketis, J.; Wallentin, L.; Oldgren, J.; Yang, S.; Themeles, E.; Heidbuchel, H.; Avezum, A.; Reilly, P.; Connolly, S.J.; Yusuf, S.; Ezekowitz, M. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: Results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012, 126, 343–348.
 45. Beyer-Westendorf, J.; Gelbricht, V.; Förster, K.; Ebertz, F.; Köhler, C.; Werth, S.; Kuhlisch, E.; Stange, T.; Thieme, C.; Daschkow, K.; Weiss, N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur. Heart J.* 2014, 35, 1888–1896.