

Derleme

Koagülasyon Mekanizmaları ve Antikoagülan İlaçlar

The Mechanism of Coagulation and Anticoagulant Drugs

Doç Dr. Güldem TURAN¹

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet EAH, Yoğun Bakım Eğitim Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Hemostaz kan kaybının önlenmesiyle, tromboz kontrolsüz hemostaz olarak tanımlanabilir. Damar zedelenmesi durumunda hemostazın sağlanabilmesi için devreye giren mekanizmalar; primer hemostazda; endotel vazokonstriksiyonu, trombosit göçü ve kümelenmesidir. Hemostaz primer mekanizmalarla sağlanamazsa; sekonder hemostaz devreye girer. Sekonder hemostaz pıhtılaşma proteinlerinin devreye girmesiyle intrinsek ve ekstrinsek yol üzerinden sağlanmaktadır. Hemostaz sisteminin pek çok aşamasında karşıt sistem olan fibrinolitik sistemin dengeleyici etkisi bulunmaktadır. Bu sayede mekanizma bir denge içinde işlev görmektedir. Antikoagülan ilaçlar tarihsel gelişimleri içinde heparin, warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve yeni kuşak oral antikoagülanlar olarak tedavide yerlerini almışlardır. Bu makalede; koagülasyon mekanizmaları ve antikoagülan ilaçlar değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: koagülasyon; antikoagülan ilaçlar; hemostaz; yoğun bakım

ABSTRACT

While the hemostasis is prevention of blood loss, thrombosis can be defined as uncontrolled hemostasis. The mechanisms activated to achieve hemostasis in case of vessel injury are endothelial vasoconstriction, platelet immigration and aggregation for primary hemostasis. If hemostasis can not be achieved by primary mechanisms; secondary hemostasis activated. Secondary hemostasis is provided through intrinsic and extrinsic pathways by activation of clotting proteins. There is a stabilizing effect of fibrinolytic system, which is the opposite system, in many stages of hemostasis system. Thereby the system functions in balance. In the historical development of anticoagulant drugs; heparin, warfarin, low molecular weight heparin and new generation oral anticoagulants took their place in treatment. In this article; coagulation mechanisms and anticoagulant drugs will be reviewed.

Keywords: coagulation; anticoagulant drugs; hemostasis; ICU

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Güldem TURAN

Yazışma Adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğt. ve Arş. Hast. Yoğun Bk. Eğitim Kliniği, Ataşehir, İstanbul
Tel: +90 (216) 578 30 00

E-Posta: gturanmd@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 20.09.2016

Makalenin Kabul Tarihi: 03.10.2016

GİRİŞ

Koagülasyon mekanizmaları incelenirken hemostaz ve tromboz terimlerini ele almamız gerekmektedir. Hemostaz Yunanca'da kan terimini ifade eden "haima" sözcüğünden türetilmiştir. Hemostazın kontrolsüz olarak aktive olup ilerlemesiyle tromboz meydana gelebilir (1, 2).

Normal durumlarda fibrin oluşumu ile sonlanan koagülasyon sistemi ile tromboz oluşumunu engelleyen fibrinolitik sistem denge halindedir. Sistem içinde yer alan faktörlerden herhangi birinin veya birkaçının etkinliğinde azalma veya artma olması hemostazın sağlanamamasına veya tromboz oluşumuna yol açabilir (3, 4). Derlemede koagülasyon mekanizmaları ve antikoagülan ilaçlar irdelenmiştir.

Koagülasyon (Hemostaz). Mekanizmaları:

Primer Hemostaz: Vücutta herhangi bir damarda duvar bütünlüğünde bozulma ve beraberinde kanın damar dışına çıkışı söz konusu olduğunda öncelikle primer hemostaz mekanizmaları devreye girer. İlk reaksiyon damar spazmı şeklindedir. Damar endotel hasarı sonucu subendotelial kollajenin açığa çıkmasıyla, Von Willebrand Faktör multimerleri bu kollajene ve trombosit yüzeyindeki GPIb-IX/V reseptörlere bağlanarak trombosit adezyonu ve aktivasyonuna yol açar (4-6). Trombositler kümeleşerek bütünlüğü bozulmuş damar duvarında tıkaç oluştururlar (Şekil 1). Basit damar yaralanmaları ve düşük volümlü kanamalar primer hemostazla durdurulabilirken; yüksek volümlü kanamalarda koagülasyon kaskadının yer aldığı sekonder hemostaz devreye girer.

Sekonder Hemostaz: Pıhtılaşma faktörlerinin ardışık olarak aktive olmasını takiben fibrinogenin fibrine dönüşümü ve fibrinin polimerize olarak fibrin pıhtısını oluşturmasını kapsar. Pıhtılaşma kaskadı bir faktörün bir sonrakini aktive etmesi ile ilerler. Romen rakamları ile ifade edilen pıhtılaşma faktörlerinin aktif olanlarında "a" harfi yer alır. İntrinsek, ekstrinsek ve ortak yol olmak üzere aktivasyon gösterir (Şekil 2). Bu kaskadın çeşitli basamaklarında inhibitör sistemler devreye girerek aşırı aktivasyonu engelleyip sistemde denge sağlarlar (7-9).

Koagülasyon Kaskadının Doğal İnhibitörleri: Pıhtılaşma faktörleri kan akımı ile dolaşımdan uzaklaştırılıp karaciğerde yıkılır.

Antitrombin III: Karaciğer ve endotel hücrelerinde sentezlenir. F X ve trombinin geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Heparin ya da hücrel glikozaminoglikanların antitrombine bağlanması inhibitör etkiyi güçlendirir (10).

Protein C: Protein S ile birlikte FVa ve FVIIIa'yı inhibe eder. Fibrinoliz aktivasyonunda da görev alır (11).

Protein S: Karaciğer, megakaryositler, endotel hücreleri, beyin ve Leydig hücrelerinde bulunur. FVa 'ya bağlanmak için protrombin ile yarışır. Dolaşımda serbest ve C4bP'e bağlı formda bulunur. C4bP'nin arttığı durumlarda (enflamasyon), serbest (aktif) protein S düzeyi azalacağından protrombotik zemin gelişebilir (12).

Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) : Endotelde sentezlenip, plazmada LDL 'ye bağlı olarak bulunur. Doku faktörü, F VIIa, FXa ile kompleks oluşturup ekstresek yolu inhibe eder. Heparin, endotel hücrelerinden TFPI sentezini artırarak antikoagülan etkiyi güçlendirir. Gebede villöz aralıkta antikoagülan etki gösterir (13).

Diğer inhibitörler: Heparin kofaktör II, alfa1-antitripsin, alfa2-makroglobulin.

Fibrinolitik Sistem: Aşırı pıhtılaşmayı ve tromboz oluşumunu önlemek için fibrinolitik sistemin devreye girmesi gerekmektedir. Endotelden salgılanan doku plazminojen aktivatörü (t-PA). önemli rol oynar. Plazminojen, fibrin ve t-PA'ya bağlanır ve aktif trombolitik trombine dönüşür. Plazmin polimerize fibrin liflerini ayırır ve fibrin yıkım ürünleri açığa çıkar. Plazmin aynı zamanda fibrinojeni ve pıhtılaşma faktörlerini de parçalar (14, 15).

Antikoagülan İlaçlar

Tarihçe: İlk antikoagülan ilaç olarak heparin 1917 yılında kullanıma girmiştir. İlk oral antikoagülan olan warfarin ise; 1950'li yıllarda tedavide yerini almıştır. 1970'li yıllarda heparin fraksiyone, 1990'larda da günümüzde hemen hemen en yaygın kullanımı bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler günlük pratik uygulamaya konulmuştur. 2002 yılından itibaren de yeni oral antikoagülanlar kullanılmaya başlanmıştır (16-19).

Heparin: Acil antikoagülasyonda ve tromboz profilaksisinde tercih edilen ilaçtır. İntravasküler (IV) ya da subkutan (SC) olarak uygulanır. Et-

kisini antitrombin III'e bağlanan pentasakkarid bölgesi ile gerçekleştirir. FIXa, FXa, trombin inhibisyonu ile etki eder. Laboratuvar takip genellikle APTT testi veya pıhtılaşma zamanı ile yapılmaktadır. APTT'nin 1.5-2 kat artması gerekir. Kardiyopulmoner bypass gibi heparinin çok yüksek konsantrasyonda kullanıldığı hastalarda takibin ACT ile yapılması uygundur (16, 20).

Pratikte standart heparin tedavi amacıyla 5000 veya 10000 IU IV bolus yapılmasını takiben sürekli infüzyon şeklinde 1000 IU/ saat olarak önerilir. Profilaktik heparin S.C. olarak günde 2-3 kez 5000 Ü uygulanmalıdır. Heparin kullanımına bağlı gelişebilecek komplikasyonlar; kanama (en önemli komplikasyondur), osteoporoz, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipoadosteronizm, hipersensitivite ve alerjik cilt reaksiyonları, heparin induced trombotik trombositopeni (HITT) HITT; heparin tedavisinde % 5-7 oranında görülür. Trombositopeni ve arteriyel ve/veya venöz trombozlar ile seyredir. Önceden heparin alan veya 7 günden fazla heparin uygulananlarda risk fazladır (21, 22).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH): Ortalama molekül ağırlığı 5000 Dalton'dur. Anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir. Anfraksiyone heparin gibi faktör Xa'yı inaktive eder. Plazma proteinlerine daha az bağlandığı için daha düşük dozda daha belirgin etki gösterir. DMAH'lerin trombin üzerine etkisi azdır. DMAH'ler venöz tromboembolinin önlenmesi ve tedavisinde standart heparin kadar etkilidirler. Stroke ve anstabil anjina kullanılmaktadır. Mekanik kalp kapağı replasmanı sonrası antikoagülan tedavide ve oral antikoagülanın kontraendike olduğu mekanik kapak olgularında anfraksiyone heparin kadar etkilidir. DMAH'ler profilaksi amacıyla sabit dozda, tedavi amacıyla ise vücut ağırlığına göre uygulanır. Laboratuvar izlemi genellikle gerekli değildir. Böbrek yetmezliği ve obesite olgularında laboratuvar izlemi yapılmalıdır. Pıhtılaşmaya dayalı anti-faktör Xa testi (Heptest)., kromojenik anti-faktör Xa testi uygulanabilir (18, 23, 24).

Dalteparin; 5000 IU/gün Aspirin ile birlikte anstabil anjina ve non-Q myokard enfaktüsü DVT yatkınlık durumları: eklem replasman tedavisi, abdominal cerrahi, immobil medikal hastalarda.

Enoxaparin; 40 mg/gün Aspirin ile birlikte anstabil anjina ve non-Q myokard enfaktüsü DVT yatkınlık durumları: eklem replasman tedavisi, abdominal cerrahi, immobil medikal hastalarda.

Nadroparin; 38 IU/kg/gün, Tinzaparin 3500 IU/gün, Fondaparinux 2.5 mg/gün kalça ve diz protezi ya da abdominal cerrahi sonrası DVT profilaksisinde kullanılırlar.

Warfarin: K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerini (FII, FVII, FIX, FX) etmektedir. Etkisi 4-5 gün sonra istenilen düzeye ulaşmaktadır. Warfarin tedavisinin ilk 2-3 gününde PT uzaması FVII inhibisyonunu yansıtır. FVII K vitaminine bağımlı faktörler arasında en kısa yarılanma ömrüne sahip olduğundan Warfarin tedavisinde, PT, APTT 'den önce etkilenmektedir. 10mg lık yükleme dozunu takiben INR 2-3 arasında olacak şekilde idame dozu ayarlanır. Laboratuvar takibi PT veya INR ile yapılır. Warfarin intoksikasyonunda antidot olarak K vitamini verilir. TDP de uygulanabilir. Gebelikte kontrendikedir. Warfarinin pek çok ilaçla etkileşimi olduğu için özellikle yoğun bakımda doz titrasyonu zor olabilmektedir (17, 25-27).

Antitrombosit İlaçlar: Gastrointestinal sistemden emilir, 30 dk plazmada pik yapar. Plazma yarılanma ömrü 15-20 dk'dır. Trombosit inhibisyonu 10 güne kadar devam eder. Aspirinin son dozundan 5-6 gün sonra dolaşımdaki trombositlerin % 50'sinin fonksiyonları normale döner. 60-325 mg antitrombotik doz, 325-650 mg antipiretik, analjezik, 2000-6000 mg antiromatizmal etki gözlenir (28).

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ): Trombosit siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederler. Son NSAİİ dozundan 72 saat sonra trombosit fonksiyonları normale döner. COX-2 plateletlerde bulunmaz. COX-2 inhibitörleri platelet disfonksiyonuna yol açmaz.

Ticlopidin, Klopidoğrel: ADP inhibisyonu ile trombosit agregasyonunu bozar. İlaç kesildikten 7 gün sonra trombosit fonksiyonları normale döner (29).

Fibrinolitik İlaçlar: Plazminojenin plazmine dönüşümünü inhibe eder. Streptokinaz, ürokinaz, antistreplaz, alteplaz, reteplaz, tenektaplaz (30).

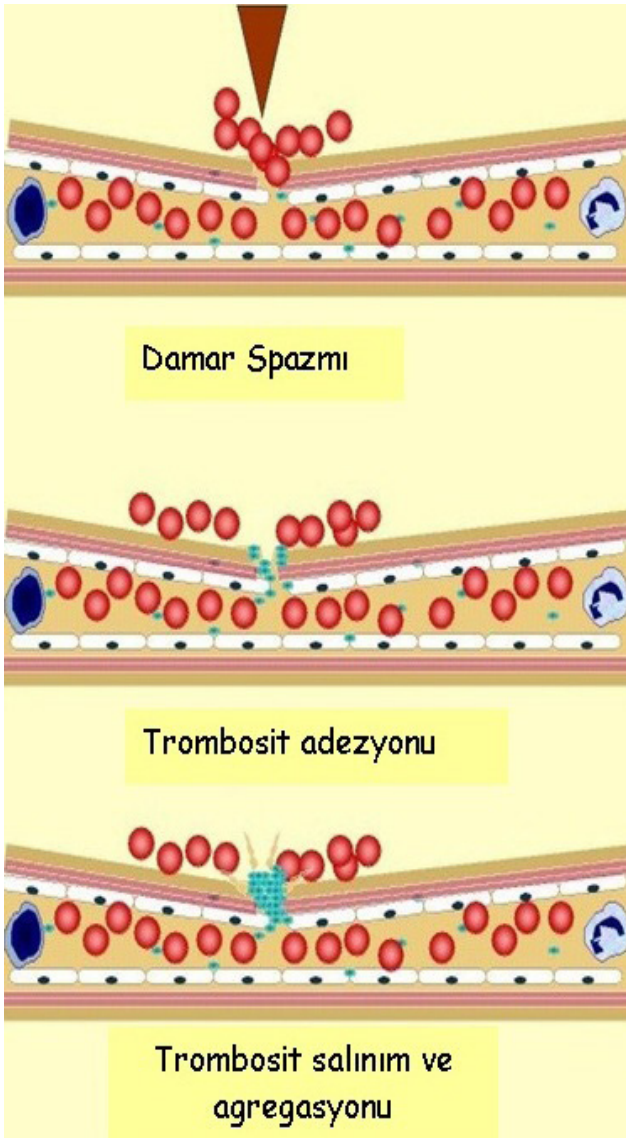
Yeni Oral Antikoagülan İlaçlar: FaktörXa ve FaktörIIa inhibisyonu yaparak etki ederler. Antidotları bulunmamaktadır. Labratuar olarak bir takip parametresi bulunmamaktadır. Bu grupta yer alan en önemli ilaçlar; Dabigatrin (Pradaxa), Rivoroksaban (Xeralto), Apiksaban (Eliquis) ve Edoksaban (Savaysa)'dır. Dabigatran FIIa inhibitörü iken; diğer üç ajan FXa inhibitörü olarak etki ederler (31, 32).

RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy) çalışmasında

18.113 hasta dahil edilmiştir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik emboliyi engellemede dabigatrin 110 mgr, 150 mgr ve warfarin karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda, Dabigatranın iskemik inmeye karşı warfarin ile kıyaslandığında, koruyuculuğunu yitirmeden; intrakraniyal kanama açısından ise, her iki dozda da 1/3 oranında daha az risk oluşturduğu görülmüştür (33). Dabigatran için profilaksi dozu 150 mgr günde 2 dozdur. Gastrit, özefajit veya gastroözefageal reflü olan kişilerde majör gastrointestinal kanama riskine karşı doz 110 mgr günde 2 doz olarak değiştirilebilir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (CrCL <30 ml/kg) kontrendike olup, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinde aynı dozda kullanılabilir. Akut renal hasarı gelişen hastalarda kullanımına son verilmelidir. 18 yaştan küçük hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Gebelik kategorisi C'dir (34).

ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial) çalışmasına 6229 hasta dahil edilmiştir. Rivaroksaban ile warfarinin karşılaştırıldığı bu çalışmada birincil etkin sonlanım noktası, iskemik veya hemorajik inme ve sistemik emboli iken; temel güvenlik sonlanım noktası, major ve major olmayan klinik olarak önemli kanama olayları olarak alınmıştır. Major kanama oranlarında benzer sonuçlara ulaşılsa da intrakraniyal hemoraji oranları rivaroksaban grubunda warfarin grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (35).

Apixaban; hızlı emilime sahip bir direkt faktör Xa inhibitörüdür. Endikasyon ve kontrendikasyonları, rivaroksabandan farklılık göstermemektedir. 18201 hastanın değerlendirildiği primer sonlanım noktasının iskemik, hemorajik inme veya sistemik emboli olduğu Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation çalışmasında: Apiksaban, warfarine göre daha üstün görülürken; warfarine göre, daha az hemorajik komplikasyona neden olup daha az ölüm ile sonuçlanmıştır (36). Apixaban için dozaj ve uygulama; atriyal fibrilasyonda inme ve sistemik emboli riskini azaltmak için önerilen doz; 5 mg X 2/gün peroral alım şeklindedir. 80 yaşın üstünde, 60 kg'dan az, kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL üstünde olan hastalarda; doz ½ oranında azaltılmalıdır. Kalça veya diz replasmanı sonrası DVT profilaksisinde: önerilen doz günde 2,5mg X 2/gün peroral alım, DVT ve pulmoner emboli tedavisinde: 7 gün 10 mg günde 2 kez; sonrasında 5 mg günde 2 kez, rekürren DVT ve pulmoner emboli riskini azaltmak için önerilen doz 2,5 mg X 2/gün peroral doz uygulamasıdır (37, 38).



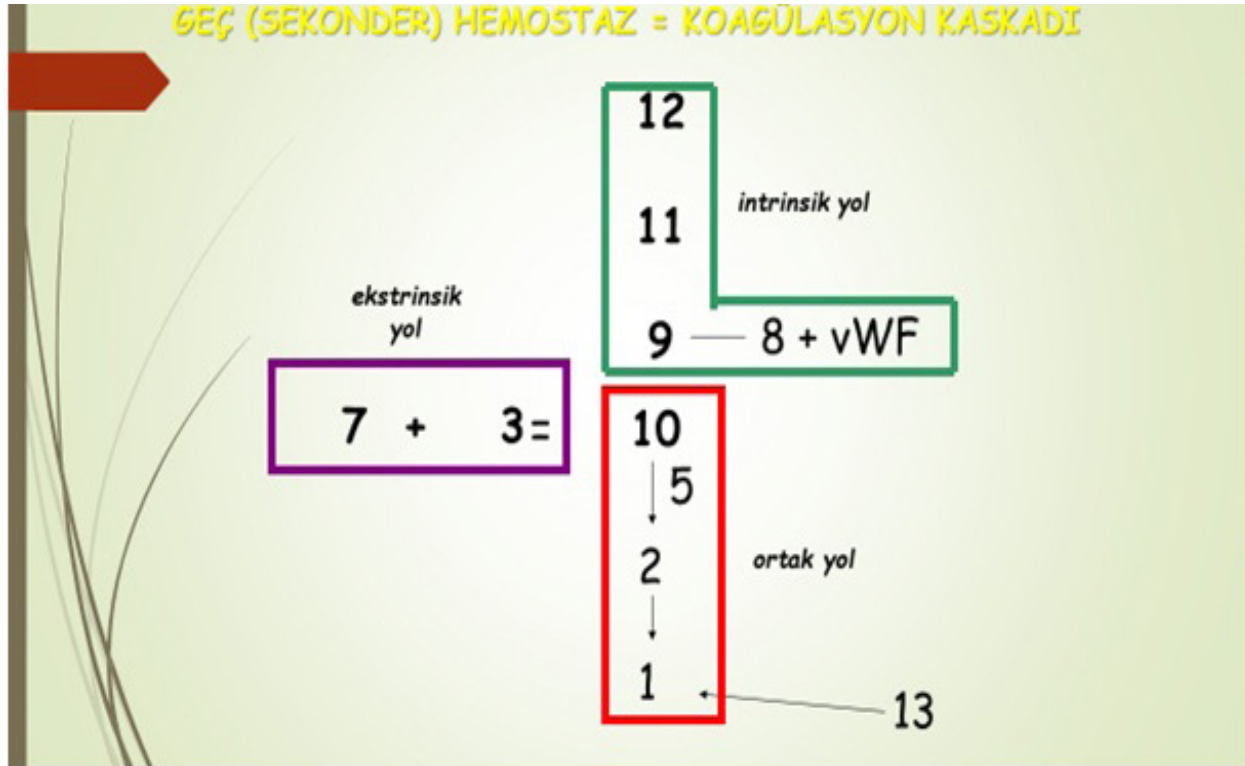
Şekil 1: Primer Hemostaz.

Edoxaban ile ilgili olarak; 21105 hastanın incelendiği ve primer etkin sonlanım noktasının, inme ve sistemik emboli olduğu Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation çalışmasında inme ve sistemik embolinin önlenmesinde warfarinin üstün olmadığı hatta edoxabanın belirgin olarak daha düşük oranda kardiyovasküler sebeplerle ölüm ve hemorajik komplikasyonlarla sonuçlandığı tespit edilmiştir (39). DVT ve pulmoner emboli tedavisinde; 5-10 günlük parenteral tedavi sonrası endikedir. Önerilen doz 60 mg X 1/gün peroral, CrCl 15-50 ml/dk olan veya vücut ağırlığı ≤ 60 kg olan hastalarda önerilen doz 30 mg X 1/gün peroraldir (40).

Oral antikoagülanlar ile ilgili olarak önemli konulardan biri de bu ilaçları kullanan hastalarda cerrahi bir operasyon gerekliliğinde izlenmesi gereken yoldur. Bu ilaçların kullanımında heparin ile köprülemeye gerek yoktur. Güvenli bir cerrahi uygulama için; genel yaklaşım; AntiXa' larda; 3 gün, Dabigartran'da 4 gün öncesinden ilacın kesilmesidir. Cerrahi öncesi testte gerek yoktur. Postoperatif tekrar başlama; 48-72 saat başlangıçta DMAH ile kombine 3. veya 4. günde tam doza geçiş önerilmektedir (32, 41-43).

SONUÇ

Bu yazıda koagülasyon mekanizması ve antikoagülan ilaçlar gözden geçirilmiştir. Özellikle kardiyak hastalarda revaskularizasyon uygulamalarının artmasıyla antikoagülan ilaçların kullanım oranlarındaki yükselme ile, günlük pratikte bu ilaçlarla ilgili bilgilerin yenilenmesinin önemli olduğunu vurgulayabiliriz.



Şekil 2: Sekonder Hemostaz.

KAYNAKLAR

1. Giangrande PL. Six characters in search author: the history of nomenclature of coagulation factors. *Br J Haematol.* 2003; 121: 703-712.
2. Moran TA, Viele CS. Normal clotting. *Seminars in oncology nursing.* 2005; 21:1-11.
3. Ashby, Daniel JL, Smith B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1990;4:1-26.
4. Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Sem Hematol* 1992; 29:213-226.
5. Batlle J, López-Fernández MF, Fraga EL, Trillo AR, Pérez-Rodríguez MA. Von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the treatment of von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009; 20: 89-100.
6. Gardiner EE, Andrews RK.. Structure and function of platelet receptors initiating blood clotting. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 844: 263-75.
7. Pantelev MA, Dashkevich NM, Ataulkhanov FI. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb Res.* 2015; 136: 699-711.
8. Hemker HC. Thrombin generation: biochemical possibilities and clinical reality. *Blood.* 2015; 16:126: 288-9.
9. Paterson TA, Stein DM. Hemorrhage and coagulopathy in the critically ill. *Emerg Med Clin North Am.* 2014; 32: 797-810.
10. Iba T, Thachil J. Is antithrombin III for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation really ineffective? *Intensive Care Med.* 2016; 42: 1193-4.
11. Cooper PC, Hill M, Maclean RM. The phenotypic and genetic assessment of protein C deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2012; 34: 336-46.
12. Chamberlain LH, Shipston MJ. The physiology of protein S-acylation. *Physiol Rev.* 2015; 95: 341-76.
13. Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor: Multiple Anticoagulant Activities for a Single Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 9-14.
14. Draxler DF, Medcalf RL. The fibrinolytic system-more than fibrinolysis? *Transfus Med Rev.* 2015; 29: 102-9.
15. Levi M, Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41: 9-15.
16. Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016; 4: 38.
17. Yagita Y. History and current status of medical treatment for stroke]. *Nihon Rinsho.* 2016; 74: 560-66.
18. Chandarajoti K, Liu J, Pawlinski R. The design and synthesis of new synthetic low-molecular-weight heparins. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1135-45.
19. Turpie AG et al.; OdiXa-Knee Study Group. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 2479-86.
20. Brown E, Clarke J, Edward KL, Giandinoto JA. Point-of-care testing of activated clotting time in the ICU: is it relevant? *Br J Nurs.* 2016; 25: 608-12.
21. Selleng S, Selleng K. Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery and critically ill patients. *Thromb Haemost.* 2016; 14: 116.
22. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, Fischer GW. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 31; 67: 2519-32.
23. Fernandes CJ, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2016; 42:146-54.
24. Dempfle CE, Zharkowa U, Elmas E, Ahmad-Nejad P, Neumaier M, Borggreffe M. Heptest-STAT, a new assay for monitoring of low-molecular-weight heparins, is not influenced by pregnancy-related changes of blood plasma. *Thromb Haemost.* 2009; 102: 1001-6.
25. Maier CL, Duncan A, Hill CE. Pharmacogenetics in Oral Antithrombotic Therapy. *Clin Lab Med.* 2016; 36: 461-72.
26. Shahabi P, Scheinfeldt LB et al. An expanded pharmacogenomics warfarin dosing table with utility in generalised dosing guidance. *Thromb Haemost.* 2016; 116: 337-48.
27. Kahlon P, Nabi S, Arshad A, Jabbar A, Haythem A. Warfarin Dosing and time required to reach therapeutic INR in patients with hypercoagulable conditions. *Turk J Haematol.* 2016;18. doi: 10.4274/tjh.2015.0271.
28. Wilson DG, Poole WE, Chauhan SK, Rogers BA. Systematic review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2016; 98: 1056-61.
29. Deshmukh A, Hilleman DE, Del Core M, Nair CK. Antithrombotic regimens in patients with indication for long-term anticoagulation undergoing coronary interventions-systematic analysis, review of literature, and implications on management. *Am J Ther.* 2013; 20: 654-63.
30. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 976-90.
31. Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med.* 2016;11: 289-93.
32. Benzon HT, Avram MJ, Green D, Bonow RO. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 111: 96-113.
33. Connolly SJ et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51.
34. Ageno W, Eikelboom J, Lip GY. Dabigatran in clinical practice: Contemporary overview of the evidence. *Int J Cardiol.* 2016; 220: 417-28.
35. Halperin JL et al. Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014; 130: 138-46.
36. Granger CB et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92.
37. Mega JL. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:1052-4.
38. Becattini C, Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism With New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1941-55.
39. Giugliano RP et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2093-2104.
40. Nyberg J et al. Edoxaban Exposure-Response Analysis and Clinical Utility Index Assessment in Patients With Symptomatic Deep-Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016; 5: 222-32.
41. Karadağ B, İkitimur B, Öngen Z. Yeni oral antikoagulan ve antiagregan ilaçları kullanan hastalarda perioperatif yaklaşım. *Arc Turk Soc Cardiol* 2012; 40: 548-51.
42. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. New direct oral anticoagulants in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 24: 409-19.
43. Samam CM. New anticoagulants in ambulatory anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 69-71.