

Dabigatran, Rivaroksaban ve Apiksaban: Yeni Umutlar, Yeni Sorunlar

Öykü GÜLMEZ

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kanıtlanmış etkisi ile beraber 60 yıllık dostumuz olan varfarin; farmakolojik olarak çok sayıda besin ve ilaçla etkileşmesi, dar tedavi aralığında tutabilmek için uluslararası normalize protrombin zaman oranı (INR) takipli doz düzenlemesi gerektirmesi nedeni ile kullanılması zor bir ilaçtır. Bu nedenle tedavi doz aralığı izlemi gerektirmeyecek, ilaç-besin etkileşimi en az düzeyde tutulacak ama en az varfarin kadar etkili olacak yeni oral antikoagülan (YOAK)'lar, dabigatran eteksilat (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), rivaroksaban (Xarelto, Bayer HealthCare), apiksaban (Eliquis, Bristol Myers Squibb) geliştirilecek tedavi klavuzlarında ve günlük pratik uygulamalarda yerlerini almışlardır (1-4). Böylelikle hekimler ve hastalar farklı klinik senaryo ve sorunlarla karşı karşıya kalmaya başlamışlardır.

Yeni oral antikoagülanları reçetelendirmeden önce kanıtlanmış endikasyonlar, hastanın klinik profili, kullanılan ilaçların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Tablo 1'de her üç YOAK'ın varfarin ile karşılaştırmalı farmakolojik özellikleri verilmiştir (5). Her üç YOAK'ın özellikle dabigatranın değişen oranlarda renal atılımı mevcuttur. Bu nedenle renal işlevler bu ilaçlar kullanırken rutin takip edilmelidir (1-3). Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda ve protez kalp kapağı olan hastalarda YOAK'ların kullanımı önerilmemekte, kreatinin klirensi 30-49 mL/dk arasında doz ayarlaması gerekmektedir (6).

İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Daha az ilaç ve yiyecek etkileşimi öngörülse de YOAK'lar tamamen masum ilaçlar değildir. Tablo-2'de bu ilaçların klinik pratikte kullanılan bazı ilaçlarla etkileşimi verilmiştir. Dikkat edileceği gibi dronedaron ile dabigatranın; -konazoller, HIV proteaz inhibitörleri ile tüm YOAK'ın; rifampisilin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ile dabigatran ve apiksabanın kullanımı önerilmemektedir (6). Takrolimus ve siklosporin ile YOAK'ların birlikte kullanımına dair veri bulunmamaktadır (6).

Yiyeceklerin rivaroksaban emilimi ve biyoyararlanımı üzerine olumlu etkisi mevcuttur, bu nedenle rivaroksabanın yiyeceklerle alınımı önerilmektedir (4). Diğer YOAK'ların yiyecek etkisi bildirilmemiştir. Yine proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H₂-blokerlerle birlikte alınımında da kontrendikasyon yoktur. Ancak dabigatranın tartarik asit ile kaplı olması gastrointestinal (Gİ) sistem, özellikle dispeptik yakınmalarını artırır özellik gösterebilir. Bu nedenle ilacın yiyeceklerle veya PPI ile birlikte alınması Gİ şikayetlerde azalmaya neden olmakla birlikte emilimi pH bağımlı olduğundan PPI alanlarda emiliminde azalma gözlenebilir (1, 4).

ANTİKOAGÜLASYON TAKİBİ

Yeni oral antikoagülanlar rutin koagülasyon monitörizasyonu

ve koagülasyon testlerine göre doz ayarlaması gerektirmeyen ilaçlardır. Ancak ciddi kanama, acil cerrahi, kafa içi kanama gibi nadir ama acil durumlarda ilaç maruziyetinin ve antikoagülan etkinin kantitatif değerlendirilmesi gerekir.

3 grup test antikoagülasyon yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılabilir: 1. ilaç düzeyi, 2. spesifik kalibrasyonlu koagülasyon testleri, 3. spesifik olmayan koagülasyon testleri. Spesifik olmayan koagülasyon testleri ilaç düzeyleri ile ilgili yüksek veya düşük değerlendirilmenin yapılmasına olanak sağlasa da bu testler ilaç dozu ayarlaması için kullanılmaz.

Ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT), trombin zamanı (TT) trombin inhibisyonunu yansıtır ve dabigatran kullanan hastalarda uzar. Ekarin pıhtılaşma zamanı dabigatran ilaç düzeyi ile korele olsa da günümüzde standart bir uygulama olarak kullanılmak üzere ticari formları yoktur. Normal TT dabigatran varlığını ekarte eder ancak TT ölçümleri için kullanılan koagülometrelere bağlı değişkenlik yüksektir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) da ilacın terapötik etkisini değerlendirmede etkin bir testtir ve dabigatran kullanan hastalarda uzar. aPTT düzeyleri ilaç düzeyi ile korele olmasa da

Tablo 1. Varfarin ve yeni oral antikoagülanların klinik farmakolojik özellikleri

Özellik	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Mekanizma	Faktör II,VII,IX,X sentez inhibisyonu	Direkt IIa inhibitörü	Direkt Xa inhibitörü	Direkt Xa inhibitörü
Ön ilaç	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Doz yolu	Ağızdan	Ağızdan	Ağızdan	Ağızdan
Uygulama sıklığı	Günde bir kez	Günde iki kez	Günde bir kez	Günde iki kez
Tmax (saat)	72-120	0.5-2	2-4	3-4
T _{1/2} (saat)	20-60	11-17	5-13	5-13
Renal klirens	Yok	%85	%33, 2/3 karaciğer	%25, %75 fekal
Renal yetmezlikte doz		110 mg günde 2 kez	15 mg	2.5 mg günde 2 kez
Protein bağlanma (%)	99	35	90-95	87-93
Monitörizasyon	INR	Yok	Yok	Yok
Antidot	Vitamin K	Yok	Yok	Yok
Hemodiyaliz ile temizlenme	Yok	Var	Yok	Yok

Tablo 2. Yeni oral antikoagülanlar ve ilaç-ilaç etkileşimi

İlaç	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Atorvastatin	Düzeyi %18 artar	Etki yok	Veri yok
Verapamil	Düzeyi %12-180 artar	Minimal etki	Veri yok
Diltizem	Etki yok	Minimal etki	Düzeyi %40 artar
Amiodaron	Düzeyi %12-60 artar	Minimal etki	Veri yok
Dronedaron	Düzeyi anlamlı artar	Veri yok	Veri yok
Ketokonazol, İtrakonazol, Vorikonazol, Posakonazol, Flukonazol	Düzeyi %140-150 artar	Düzeyi %160'a kadar artar	Düzeyi %100'e kadar artar
Siklosporin, Takrolimus	Veri yok	Düzeyi %50 artar	Veri yok
Klaritromisin, Eritromisin	Düzeyi %15-20 artar	Düzeyi %30-54 artar	Veri yok
HIV proteaz inhibitörleri	Veri yok	Düzeyi %153 artar	Kuvvetli artış
Antiasit	Düzeyi %12-30 azalır	Etki yok	Veri yok
Rifampisilin, Fenitoin, Fenobarbital, Karbamazepin	Düzeyi %66 azalır	Düzeyi %50'ye kadar azalır	Düzeyi %54 azalır

negatif prediktif değeri yüksektir ve normal aPTT düzeyleri dabigatran için klinik anlamlı antikoagülan etkinin olmadığını gösterir (7).

Rivaroksaban ile protrombin zamanı (PT) uzayabilir. Ancak rivaroksabanın PT üzerine etkisi kullanılan ajan spesifik değildir. Sensitif PT ajanı kullanıldığında normal PT klinik anlamlı antikoagülan etkinin olmadığını gösterir (7). Buna karşılık PT uygulanan apiksaban dozlarından genellikle etkilenmediği için uygun bir test değildir (8). Yine aPTT apiksaban ve rivaroksaban varlığını test etmede güvenli olarak kullanılamaz. Faktör Xa inhibitörleri için antikoagülasyon etkisinin değerlendirilmesinin en iyi yolu anti-Xa düzeyinin değerlendirilmesidir (7, 8).

KANAMA İLE MÜCADELE

Kanama ile mücadelede öncelikle bu ilaçların kanama oranlarını bilmek gerekir. Tablo 3'te her üç YOAK'ın majör, kafa içi ve GI kanama oranları verilmiştir. Bu tabloya göre her üç ilaç kafa içi kanama yönünden, apiksaban 5 mg ve dabigatran 110 mg ise majör kanama yönünden varfarine göre daha güvenlidir (1-4). Atriyal fibrilasyon popülasyonunda GI kanama riski apiksaban ile en düşük ancak varfarinden farksız olarak rapor edilmiştir. Buna karşılık GI kanama riskinde rivaroksaban ile %46, dabigatran 150 mg ile özellikle 75 yaş ve üstünde %50 artış mevcuttur. Dabigatranın 110 mg dozunun GI kanama riski ise varfarinden farksızdır (1-3). Akut koroner sendrom popülasyonu metaanalizinde ise YOAK'ların ikili antiplatelet

tedavi ile birlikte kullanıldığında majör kanamada 3 kat artış izlenmiştir (HR 3.03; %95 CI 2.20-4.16) (9). Üçlü antitrombotik kullanımda, GI kanama yönünden rivaroksaban 5 mg günde iki kez kullanımı en güvenli seçenek iken, apiksaban 2.5 mg günde iki kez kullanımı en kaçınılacak tedavi seçeneğidir (10).

Kardiyolog gözü ile varfarin için kanama riskinin belirlendiği skorlama sistemi hipertansiyon (sistolik kan basıncı >160 mmHg), anormal karaciğer/renal işlev (kronik renal hastalık, renal transplant, serum kreatinin ≥ 2.3 mg/dl; kronik karaciğer hastalığı, bilirubin düzeylerinde 2 kat ve üstü, aspartat transaminaz/alanin transaminaz veya alkalen fosfataz düzeylerinde 3 kat ve üstü artış), inme hikayesi, kanama eğilimi, labil INR, yaş >65, ilaç/alkol (nonsteroid antiinflamatuar – antiplatelet ilaçlarla birlikte kullanım; haftada ≥ 8 kez alkol alımı) kullanımının değerlendirildiği HAS-BLED skorlamasıdır. 3 ve daha üstü puan yüksek kanama riski olarak değerlendirilir (11). Dikkat edilmesi gereken nokta bu skor sisteminde hastanın hipertansiyon, ilaç-alkol kullanımı gibi risk faktörleri kontrol altına alındığında kanama riskinin düşeceğiğidir. İkinci dikkat edilmesi gereken nokta HAS-BLED skorlama sisteminin varfarin için geliştirilmiş olması ve gastroenterolog gözü ile GI kanama riskini arttıran *Helikobakter pylori* pozitifliği, divertikülit, anjiyodisplazi veya diğer mukozal hasar varlığının değerlendirmede yer almamasıdır.

Kanama tedavisi genellikle YOAK'ın göreceli kısa yarı ömürleri göz önüne alınarak (5-17 saat) destek tedavisine dayanır.

Tablo 3. REL-Y, ROCKET-AF, ARISTOTLE çalışmalarına göre yeni oral antikoagülanların varfarinle karşılaştırmalı majör, kafa içi ve gastrointestinal kanama oranları

SON NOKTA	DABİGATRAN (REL-Y)			RİVAROKSABAN (ROCKET-AF)		APİKSABAN (ARISTOTLE)	
	Varfarin	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 110 mg	Varfarin	Rivaroksaban	Varfarin	Apiksaban
Majör kanama (%)	3.36	3.11 (0.93, 0.81-1.07; p=0.31)	2.71 (0.80, 0.69-0.93; p=0.003)	3.4	3.6 (p=0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60-0.80; p<0.001)
Kafa içi kanama (%)	0.74	0.30 (0.40, 0.27-0.60; p<0.001)	0.23 (0.31, 0.20-0.47; p<0.001)	0.7	0.5 (0.67, 0.47-0.93; P=0.02)	0.8	0.33 (0.42, 0.30-0.58; p<0.001)
Gastrointestinal kanama (%)	1.02	1.51 (1.50, 1.19-1.89; p<0.001)	1.12 (1.10, 0.86-1.41; P=0.43)	2.2	3.2 (p<0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70-1.15 P=0.37)

Yeni oral antikoagülan alan bir hastada kanama anında koagülasyon durumu değerlendirilirken hastanın ne zaman ilaç içtiği ve kan örneğinin ne zaman alındığı önemlidir. Şekil 1'de kanama ile gelen hastaya yaklaşım özetlenmiştir (4).

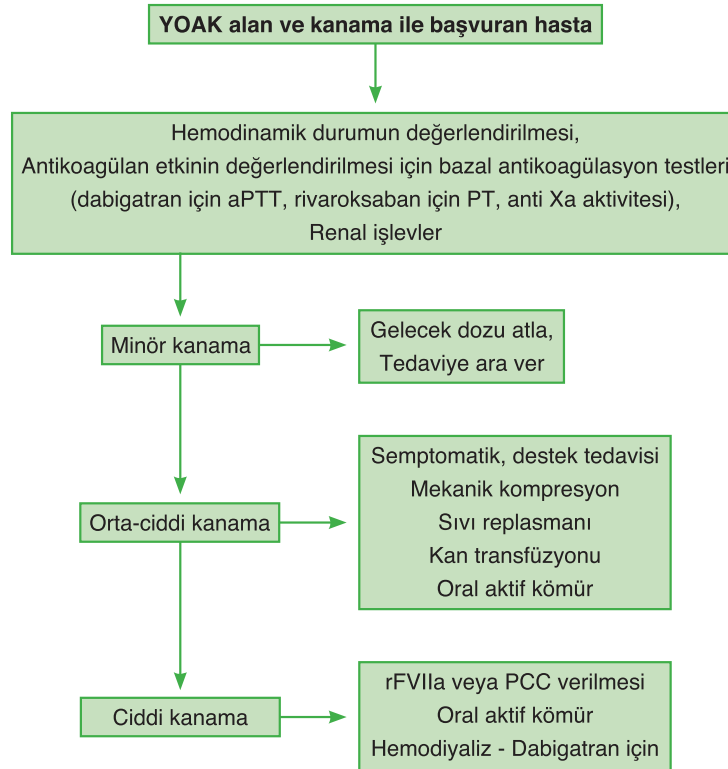
Yeni oral antikoagülanların spesifik antidotları yoktur. Dabigatranın ve faktör Xa inhibitörlerinin antagonistleri ile ilgili faz I ve II çalışmaları devam etmektedir (12). Prokoagülan ilaçlardan aktive olmayan 4-faktör protrombin kompleks konsantresi (PCC) (Kanokad®, LFB; Octaplex®, Octapharma; Confidex®, CSL Behring), aktif PCC (FEIBA®, Baxter) ve rekombinan insan faktör VIIa (Novoseven®, NovoNordisk)'nın YOAK'ların etkililiğini kontrol etmede kullanımı endikasyon dışıdır (12). Protrombin kompleks konsantreleri faktör II, IX, X ve VII içerir. Aktive PCC'nin 50-100 IU/kg dozunda verilmesi kanama zamanında azalma ile sonuçlanmıştır. Unutulmaması gereken nokta prokoagülan ilaçların kullanımının antikoagülan ilacın eliminasyonunu değiştirmedir. Yine mevcut çalışmaların hepsi sağlıklı ve aktif kanaması olmayan gönüllülerde yapılmıştır ve YOAK kullanan hastalarda prokoagülan

ilaçların kullanımının hemostatik testlere ve klinik sonuçlara olan etkisine dair veriler vaka sunumları ile sınırlıdır (7, 12).

In vitro çalışmalarda 30 mg/mL dozunda oral aktif kömürün dabigatran eteksilata %99.9 oranında bağlandığı, 11 mg/mL gibi düşük dozlarda da dabigatran düzeylerini <1.01 ng/mL'e kadar düşürdüğü gösterilmiştir (13). Yine oral aktif kömür tedavisi rivaroksaban ve apiksaban emilimini azaltabilir (7).

Dabigatran hariç YOAK'ların protein bağlanma oranları yüksektir. Dabigatran bu özelliği ile diyaliz ile elimine edilebilir özelliğe sahiptir. Tek merkezli faz I çalışmasında 4 saatlik hemodiyalizin %59.3 oranında dabigatran eliminasyonu sağladığı gösterilmiştir (14). Yine hemodiyalize giren ve tek doz dabigatran alan hastalarda 2 saatlik hemodiyaliz sonrasında %62, 4 saatlik hemodiyaliz sonrasında %68 oranında ilaç eliminasyonu sağlandığı gösterilmiştir (15). Ancak tüm merkezlerde hemodiyaliz olanağının bulunmaması ve vasküler girişim yolu gerektirmesi nedeni ile bu yöntem pratik değildir.

Özetle; kanama tedavisi kanamanın ciddiyetine, kanama ye-



Şekil 1. Yeni oral antikoagülan alan ve kanama ile başvuran hasta

YOAK: Yeni oral antikoagülan, **aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **PT:** Protrombin zamanı, **FVIIa:** Aktive rekombinan faktör VII, **PCC:** Protrombin kompleks konsantresi

rine, hastanın özelliklerine, antikoagülasyon endikasyonuna, hangi YOAK'ın alındığına, YOAK dozuna, birlikte kullanılan diğer ilaçların varlığına göre bireyselleştirilmelidir. Son YOAK dozunun ne zaman alındığı ve özellikle dabigatran kullanan hastada yarıömrü belirlediği için renal işlevlerin bilinmesi kanama ile mücadelede yararlı olacaktır. Yeni oral antikoagülan alan ve orta- ciddi veya yaşamı tehdit edici kanaması olan hastaların tedavisinde farklı algoritmalar öne sürülse de başlangıç tedavisi dozu atlama, kanama alanının belirlenmesi, lokal ve cerrahi kanama kontrolünün sağlanması, sıvı replasmanı ve gerekirse kan ürünleri replasmanıdır. Taze donmuş plazma, protamin sülfat, vitamin K antagonisti verilmesinin YOAK'ların antikoagülan etkisine etkisi yoktur. Acil durumda veya kanamanın devamı durumunda aktive olmayan 4-faktör PCC, rekombinan FVIIa, aktif PCC etkinlikleri kanıtlanmamış olsa da düşünülebilir. Yine oral aktif kömür tüm YOAK'lar için ilaç son 2 saate alınmışsa GI emilimi azaltması nedeni ile ve hemodiyaliz dabigatran 4 saat içinde alınmışsa dabigatran düzeylerini azaltması nedeni ile önerilmektedir (7, 16).

GI KANAMALI HASTADA ENDOSKOPİK İŞLEM ZAMANLAMASI

Dabigatran

Kolon polipektomi, biyopsi alınan veya alınmayan tanısal gastroskopi/kolonoskopi/çift-balon enteroskopi, endoskopi aracılı ince iğne aspirasyonu, sfinkterotomisiz endoskopik retrograd kolonjiyopankreatografi gibi çoğu endoskopik işlemler, işlem sonrası orta kanama riski olan (<%3.3) işlemlerdir. Endoskopik mukozal rezeksiyon, biliyer sfinkterotomi, varis bağlanması gibi kalıcı mukozal hasarın olduğu işlemler ise yüksek kanama riskli işlemler olarak sınıflandırılır ve bu işlemlerde kanama riski %22'ye kadar çıkabilir. Gastroenterolog gözü ile dabigatranın normal kreatinin klirensi olan hastalarda - orta kanama riskinde 24-36 saat önce, yüksek kanama riskinde 48-72 saat önce kesilmesi önerilir. Kreatinin klirensi 30-49 ml/dk olan hastalarda ise dabigatranın orta kanama riskinde 36-48 saat önce, yüksek kanama riskinde 3-4 gün önce kesilmesi önerilmektedir (17).

Rivaroksaban/apiksaban

Çoğu vakada kısa yarı ömürleri nedeni ile düşük kanama riski

olan hastalarda 24 saat, yüksek kanama riski olan hastalarda 48 saat ilaca ara verilmesi işlemler için güvenli sınırı sağlamaktadır (6, 17).

ANTİKOAGÜLAN DOZ GEÇİŞLERİ

Antikoagülan tedavide, tedavi rejimleri arasındaki geçişlerdeki hassas nokta antikoagülan durumun kanama riski artmadan kesintisiz devamını sağlayabilmektir. Farklı rejim geçiş şemalarında en kritik nokta YOAK'lardan varfarine geçiş dönemidir. Etki süresi daha yavaş başlayan varfarin için YOAK'lar etkin INR düzeyi (2.0) sağlayana kadar birlikte kullanılmalıdır. Ancak FXa inhibitörlerinin az da olsa INR üzerine etkisi göz önüne alındığında INR ölçümlerinin birlikte kullanımda bir sonraki YOAK dozundan hemen önce alınması ve son YOAK dozundan 24 saat sonra tekrar test edilmesi önerilmektedir (6).

Varfarin kullanan bir hastada YOAK'lar INR değeri <2.0 olduğunda hemen başlanmalıdır. INR değeri 2.0-2.5 arasında ise YOAK'lar hemen veya tercihen son varfarin dozundan 24 saat sonra başlanabilir. INR değeri >2.5 olduğu durumlarda INR değeri en az 2.5 olana kadar beklenmeli ve YOAK başlanmadan önce INR takipleri yapılmalıdır (6).

YOAK'lar unfraksiyone heparin (UFH) kesildikten hemen sonra başlanabilir (heparin yarı ömrü ± 2 saat). Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanıldığı durumlarda dabigatran bir sonraki DMAH dozunun verileceği zaman başlanmalıdır. Dabigatrandan UFH veya DMAH geçişi gerektiğinde bir sonraki dabigatran dozunun yerine UFH veya DMAH başlanabilir (6).

SONUÇ

Varfarine göre klinik antidotu olmasa ve serumda monitörize edilmemelerine rağmen YOAK'lar güvenli ve etkin ilaçlardır. Etkinliklerine karşın GI güvenlik profilleri halen tam tanımlanmamıştır. Gastrointestinal tanı ve tedavi yöntemleri YOAK'ların farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerine göre değişmekle beraber tecrübeler arttıkça GI kanama oranı ve GI kanamaya yaklaşımda güncellemeler olacaktır. Kardiyolog, hematolog, gastroenterolog işbirliği YOAK'lara bağlı gerçek GI kanama riskinin belirlenmesinde etkin olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-51.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:883-91.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-92.
4. Camm AJ, Lip GYH, Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33:2719-47.
5. Cairns JA. Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices. Can J Cardiol 2013; 29:1165-72.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15:625-51.
7. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, Hart RG. Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. Can J Cardiol 2013; 29:S34e-S44.
8. Baret YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. Thromb Haemost 2010; 104:1263-71.
9. Koomoesi A, Vorobesuk A, Kehl D, Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172:1537-45.
10. Abraham NS. Novel oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a case for cardiogastroenterology. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11:324-28.
11. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010; 138:1093-100.
12. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or FXa inhibitors: Proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) – March 2013. Arch of Cardiovasc Disc 2013; 106:382-93.
13. van Ryn J, Sieger P, Kink-Eiband M, et al. Adsorption of dabigatran etexilate in water or dabigatran pooled human plasma by activated charcoal in vitro. Blood 2009;114:1065.
14. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-center study in patients with end-stage renal disease. Thromb Haemost 2013; 109:596-605.
15. Stangier JI, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single center study. Clin Pharmacinet 2010; 49:259-68.
16. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. Am J Hematol 2012;87(Suppl 1):S141-45.
17. Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. Curr Opin Gastroenterol 2013; 29:676-83.



JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

Bir adamda azim olmazsa bilgisi ölüdür.