

# Acil ve Elektif Endoskopi Yapılacak Olan Hastalarda Antitrombotik Ajanların Yönetimi

Yonca YILMAZ ÜRÜN, Yücel ÜSTÜNDAĞ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak

## GİRİŞ

Antiplatelet ve antikoagülan kullanan hastaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır ve bu hastalarda acil veya elektif endoskopi ihtiyacı olduğunda bu durumun yönetimi zordur. Özellikle Asya ülkelerinde gastrointestinal kanserlerin sıklığının fazla olması ve bunların erken dönemde teşhisinin mümkün olmasıyla birlikte, yapılan endoskopik mukozal rezeksiyon gibi terapötik işlemler de artmaktadır. Ülkemizde de gün geçtikçe bu tür işlemlerin ve antikoagülan ya da antiplatelet kullanan hastaların sayısı artmaktadır. Mevcut kılavuzlar Amerika ve Avrupa popülasyonuna göre dizayn edilmiş olup bizim de içinde bulunduğumuz Asya ülkelerine spesifik bir kılavuz bulunmamaktadır. Asya popülasyonunu temel alan iki kılavuz vardır. Biri APAGE (Asian Pacific Association of Gastroente-

rology) diğeri de APSDE (Asian Pasific Society for Digestive Endoscopy)'dir. Kılavuzumuz endoskopinin aciliyetine göre kategorize edilmiştir (elektif ve acil). Elektif endoskopik işlemleri de; düşük risk, yüksek risk ve ultra-yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

## VARİS DIŞI ÜST GASTROİNTESTİNAL KANAMALARDA ACİL ENDOSKOPI ÖNERİLERİ

### Tekli Antiplatelet Ajan Kullananlar

Asya Pasifik bölgesinde, aspirin genelde kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olanlarda kullanılırken primer profilakside

**Tablo 1.** Elektif endoskopik girişimlerin kanama risklerine göre sınıflandırılması

Düşük Risk*	Yüksek Risk	Ultra-yüksek Risk**
1. Biyopsili diyagnostik biyopsi	1. Polipektomi	1. ESD
2. Örnekleme yapılmayan EUS	2. Sfinkterotomi/Balon sfinkteroplasti ile ERCP	2. EMR (>2 cm)
3. Biliyer stent/Pankreatik stent yapılmadan ERCP	3. Striktür dilatasyon	
4. Tanısal push enteroskopi	4. Varislerin band ligasyonu/Enjeksiyonu PEG/PEJ	
5. Kapsül endoskopi	5. Örnekleme yapılan EUS	
6. Özofageal/Enteral/Kolonik stentleme	6. Ampullektomi	
7. Argon plazma ile koagülasyon	7. Perkütan endoskopik gastrotomi veya jejunostomi	

EUS: Endoskopik ultrasonografi. ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi. ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon. EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon. PEG: Perkütan endoskopik gastrotomi. PEJ: Perkütan endoskopik jejunostomi.

\*Antiplatelet ve/veya antikoagülan ajanların devamı önerilir.

\*\*Tüm antiplatelet/antikoagülan ajanların kesilmesi önerilir.

pek tercih edilmiyor. Son yayınlanan kılavuzlar kesin bir öneride bulunmuyor. Her ne kadar Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Birliği (ASGE) (1) ciddi veya hayatı tehdit eden gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarında aspirinin kesilmesini önerirken, trombosit süspansiyonu transfüzyonunu klinik sonuçları etkilemediğinden önermiyor. Ancak, biz acil endoskopik müdahale yapılamayacak bölgelerde yaşayanlar için aspirinin kesilmesini öneriyoruz. Bununla beraber, acil endoskopik müdahale aspirin kullananlarda ertelenmemelidir, çünkü aspirinin etkisi kesildikten 5-7 gün sonra geriye dönmektedir. Aspirinin tekrar başlanma zamanı kritik önem taşımaktadır. Hong Kong'da yapılan çift kör randomize bir çalışma (2) ve başka bir retrospektif çalışma (3) dikkate alındığında, biz endoskopik hemostaz sağlandıktan 3-5 gün sonra da aspirinin tekrar başlanmasını öneriyoruz.

### İkili Antiplatelet Ajan Kullananlar

Özellikle 6 ay içinde akut koroner sendrom geçirenlerde antiplatelet tedavinin kesilmesi için kardiyoloji konsültasyonu önerilmektedir, çünkü bu grup, stabil koroner arter hastalığı olanlara göre stent trombozu açısından daha yüksek riske sahiptirler. Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Birliği (ESGE) (4), aspirinin kesilmemesini diğer antiplatelet ajanlar için de kardiyoloji ile konsülte edilmesini önerirken, biz Eisenberg ve arkadaşlarının çalışmasını göz önüne alarak (5), her iki antiplatelet ajanın birden kesilmesini önermeyerek aspirinin devam edilmesini klopidogrel'in de kesilmesini öneriyoruz. Bunun iki sebebi vardır; birincisi ikili antiplatelet alan hastalarda bu tedavinin koroner olayların meydana gelmesini ertelediğine dair kanıtlar vardır. İkincisi, akut kanama tedavisinde yüksek doz proton pompa inhibitörü (PPI) kullanılacaktır. Asya popülasyonunda CY2C19 yavaş metabolize edicilerin oranı %25 gibi yüksek bir oranken, Avrupa popülasyonu %5 gibi düşük bir orandır. PPI ve klopidogrel'in beraber kullanılması durumunda yavaş metabolize edicilerde klopidogrel'in etkinliği azalmaktadır. Diğer yeni P2Y12 reseptör inhibitörleri, prasugrel ve tikagrelor, daha potenttir ve klopidogrel'e göre daha yüksek spontan kanama riskine sahiptir. Klopidogrel'e benzer olarak prasugrel trombosit fonksiyonlarını reversibl olarak inhibe etmektedir. Tikagrelor ise irreversible inhibisyon yapar ve trombosit fonksiyonları 3-5 gün içinde normale döner. Bu süre klopidogrel için 5 gün, prasugrel içinse 7 gündür. Akut varis dışı üst gastrointestinal kanamalarda, ilaç salınımlı koroner stenti olan hastalar için tikagrelor

2-3 gün içinde başlanabilirken, klopidogrel ve prasugrel 5 gün sonra başlanmalıdır. Buna rağmen, hemostaz sağlandıktan sonra ideal antiplatelet başlanma süresi için optimal bir süre tanımlanmamıştır. Bir diğer yeni antiplatelet ajan olan voracapar (PAR-1 inhibitörü) trombin reseptör inhibitörüdür. Ancak bu ajanla ilgili bir öneri henüz bulunmamaktadır.

### Varfarin Kullananlar

Son kılavuzlarda hayatı tehdit eden kanamalarda, uluslararası normalleştirilmiş oranın (INR) terapötik ya da subterapötik aralıkta olmasına bakılmaksızın varfarinin kesilmesi öneriliyor. Bununla birlikte, eldeki kanıtlar, GİS kanamasının prezentasyonu ve sonuçlarıyla INR değeri arasında herhangi bir korelasyon göstermemektedir. Birkaç adet retrospektif çalışmada INR değeri 1,5-2,5 arasında olanlarda endoskopik hemostazın sağlanmasında yüksek başarı oranının olduğu ve bir sistematik derlemede de başvuru anındaki INR değerinin tekrarlayan varis dışı üst GİS kanamaların tekrarlamasında öngördürücü etkisinin olmadığı bildirilmiştir (6-8). Biz de hayatı tehdit eden kanamalarda endoskopik girişimin INR değerinin normale gelmesine kadar beklenmesini önermiyoruz. Her ne kadar varfarinin etkisini geriye döndürmede taze donmuş plazmayı (TDP) 4 faktörlü protrombin kompleksi ile karşılaştıran randomize klinik bir çalışma olmasa da, antikoagülanın etkisinin acil olarak geriye döndürülmesi gerektiğinde 4-faktörlü protrombin kompleksi ile beraber düşük doz K vitamini verilmesini öneriyoruz. Protrombin kompleksinin TDP'ye bazı üstünlükleri vardır; örneğin protrombin kompleksinde ABO uyumu gerekmiyor ve daha hızlı etki ediyor, ayrıca düşük volümlü olduğundan minimal volüm yüklenmesi ve enfeksiyon riskine sahip. Faktör 7'nin yarı ömrünün 4 saat olması nedeniyle eş zamanlı oral ya da intravenöz K vitamini replasmanı öneriyoruz. Hem ESGE (4) hem de Amerikan Göğüs Cerrahları Koleji (American College of Chest Physicians) (ACCP) (9) 5-10 mg dozunda vitamin K replasmanı öneriyor. Bunun tersine, biz özellikle rekoagülasyon ihtiyacı olan hiperkoagülabileteye yatkın hastalarda düşük doz K vitamini (1-2.5 mg) replasmanını dört randomize çalışmaya dayanarak önermekteyiz (10-13).

Optimal tekrar başlanma zamanı her hastanın trombotik risklerine bağlıdır (Tablo 2). İlk 3 günden sonra erken tekrar kanama riski önemli ölçüde azaldığından ve tam rekoagülasyon süresi uzayabileceğinden, özellikle tromboemboli

**Tablo 2.** Geçici varfarin kesilmesi durumunda heparinle köprü tedavisi endikasyonları

• CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsC skoru >5 olan nonvalvüler atriyal fibrilasyon
• Metalik mitral kapak
• Atriyal fibrilasyonu olan prostetik kapak
• 3 aydan kısa süre önce geçirilmiş venöz tromboembolizm
• Ciddi trombofilii (Protein C veya Protein S eksikliği/Antifosfolipid sendromu)

riskinin yüksek olduğu hastalarda varfarinin 3 gün sonra tekrar başlanmasını öneririz. ESGE kılavuzu bu sürenin her hastaya göre değerlendirilmesi gerektiğini, çoğu hastada da bu emniyetli sürenin 7-15 gün olduğunu bildirmektedir (4). İngiliz Gastroenteroloji Derneği (BSG - British Society of Gastroenterology) ve ESGE kılavuzları elektif endoskopi yapılacak yüksek tromboembolik riski olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile köprü tedavisi verilmesini önermektedir (14). Bu kılavuzlarla hemfikir olmakla beraber, ek olarak kanama nedeniyle acil endoskopi yapılan yüksek tromboemboli riski olan hastalarda, kısa etkili olması ve tekrar kanama olması durumunda hızlı geri dönüş olması nedeniyle DMAH ile köprü tedavisini öneriyoruz.

### Direkt Oral Antikoagülan Kullananlar

Direkt oral antikoagülan (DOAC) grubu ajanlardan dabigatran direkt trombin inhibitörü, apixaban, rivaroksaban, edoxaban da Faktör 10a inhibitörüdür. Bu ilaçların etkisi hızlı başlar (1-4 saat) ve etkileri hızlı geriye döner (24 saat), değişen oranlarda böbrek yoluyla atılırlar. Renal fonksiyon bozukluğundan en fazla etkilenen dabigatrandır ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda DOAC'lar dikkatli kullanılmalıdır (kreatin klerensi <15 mL/dk olanlarda kullanılmamalıdır). Hepatik yetmezlikte de kanama riski artar. Child-Pugh B ve C olanlarda rivaroksaban kontrendikedir, Child-Pugh A ve B olanlarda da apixaban dikkatli kullanılmalıdır. Dabigatran ve apixaban ileri hepatik yetmezlikte kontrendike olmasına rağmen Japonya'da edoxaban dikkatli olmak şartıyla kullanılabilir (15). Vitamin K antagonistlerinin aksine DOAC'ların ilaç-ilaç etkileşimleri azdır. Ancak apixaban ve rivaroksaban CYP3A4 inhibitörleriyle etkileşmektedir ve CYP3A4 enzim sistemiyle metabolize edilen ajanlarla beraber kullanılmaları önerilmemektedir. Diğer antiplatelet ajanlar ve nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar ile beraber kullanılmaları da

kanama riskini artırır. Ne ASGE (1) ne de ESGE (4) kılavuzları DOAC'lar ile akut kanamayla ilgili spesifik önerilerde bulunmamıştır. BSG ve ESGE kılavuzlarının aksine biz DOAC'lar ile gelişen ciddi kanamalarda, yeterli kanıt olmadığı için desmopressin ya da trombosit transfüzyonunu önermemekteyiz. Çünkü DOAC'lar ile oluşan kanamalarda antikoagülan etkisini ölçen spesifik testler rutinde kullanılmamaktadır ve renal yetmezliği olmayan hastalarda DOAC'ların yarı ömrü kısadır. DOAC'lar altında gelişen kanamaların yönetimi kanamanın ciddiyetine, son dozun ne zaman alındığına, kreatin klerensine ve hastaların farmakokinetik özelliklerine bağlıdır. Hemodinamik olarak instabil olan hastalarda eğer son doz 3 saat içinde alınmışsa aktif kömür uygulamasını öneriyoruz. Diğer taraftan, dabigatran haricinde, diyalizi bir tedavi seçeneği olarak önermiyoruz, çünkü diğer üç DOAC yüksek protein bağlanmasına sahiptir ve diyalizle uzaklaştırılmaz (16). Literatürde DOAC'ların antikoagülan etkilerinin geri dönüşümünde TDP kullanımı ile ilgili insan çalışması yoktur. 2015 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) dabigatranın etkisini geri çeviren idarucizumabı acil durumlarda onaylamıştır. Ancak yeterli veri olmadığı için klinik faydası belirsizdir. Ayrıca K vitamini replasmanı da önerilmemektedir. ASGE, ESGE veya BSG-ESGE (1,4,14) kılavuzlarında endoskopik hemostaz sonrası DOAC'ların ne zaman tekrar başlanacağı ile ilgili bir öneri yoktur. Biz endoskopik hemostaz sonrası DMAH ile köprü tedavisi olmaksızın erken başlanmasını öneriyoruz. Bizim bu önerimiz, renal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda DOAC'ların kısa yarı ömrünün olmasına dayanıyor. Kesildikten 3 gün sonra antikoagülan etkisi minimal olacağından, yüksek tromboemboli riski olan hastalarda DOAC'ların erken başlanması gerekir.

### Üçlü ve İkili Antitrombotik Tedavi Alanlar

Hem non-valvüler atriyal fibrilasyon hem de akut koroner sendrom veya koroner stenti olan hastalarda, üçlü antitrombotik (yani, ikili antiplatelet ve oral antikoagülan beraber) tedavinin ardından ikili tedavi (yani tek antitrombotik ajan ve oral antikoagülan) genelde 1 yıl gereklidir. Kanama sonrası antitrombotik tedavinin optimal yönetimi hala belirsizdir, çünkü büyük ölçekli klinik veriler mevcut değildir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ikili tedavi altında kanama gelişen hastalarda ya aspirinin ya da klopidogrelin kesilmesini önermektedir (17). Non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan ve üçlü

veya ikili tedavi sırasında kanama gelişen, düşük inme riski olan hastalarda, akut koroner sendrom veya koroner stentleme sonrası 1 yıl boyunca oral antikoagülan olmadan tek başına ikili anti-plateletin kullanılmasını önermektedirler. Bu konunun karmaşık olması nedeniyle, kardiyoloji ile konsülte edilmesini öneriyoruz.

## ELEKTİF ENDOSKOPİK İŞLEMLERDE ANTİTROMBOTİK AJANLARIN YÖNETİMİ

### Düşük Riskli İşlemler

ASGE ve ESGE kılavuzlarında, endoskopik işlemler kanama risklerine göre tabakalandırılmıştır (1,2). Bununla beraber, yüksek riskli işlemler konusunda kesin bir konsensus yoktur. Örneğin; enteral stentleme ASGE kılavuzunda (1) düşük riskli kabul edilirken ESGE-BSG kılavuzunda (14) yüksek riskli olarak kabul edilmiştir. Bizim sınıflamamızda bu işlemlerin kanama riski %1'den düşük olarak kabul edilir. Biz; antiplatelet ve antikoagülan ajanların bu işlemler sırasında kesilmesini önermiyoruz. Antritrombotikler altında mukozal biyopsi alınmasının güvenli olduğu düşünülüyor. Ancak DOAC veya yeni antiplatelet ajanlardan birini (prasugrel, tikagrelor, voraksapar) kullananlarda mukozal biyopsinin güvenilirliği ile ilgili

bir çalışma yoktur. Antitrombotik ajanlar altında çift balon enteroskopi işleminde kanama riski %0,2 olarak bildirilmiştir (18) ancak antiplatelet veya antikoagülan altında kanama riskiyle ilgili çalışma yoktur.

Düşük riskli işlemleri kısaca özetlemek gerekirse; tekli antiplatelet ajanlar kesilmemeli, ikili antiplatelet kullananlarda her ikisi birden kesilmemeli, DOAC ajanlar kesilmemeli, varfarin kullananlarda da INR terapötik aralıktaysa kesilmemeli ancak INR > 3.5 ise işlem INR terapötik aralığa gelene kadar ertelenmelidir (Tablo-3).

### Ultra-Yüksek Riskli İşlemler

Genel olarak, profesyonel topluluklarda yüksek riskli işlemler sırasında aspirin devam etmek güvenli kabul edilmiştir. BSG-ESGE kılavuzları (14), tüm yüksek riskli işlemlerde [kolonda >2 cm boyutunda endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), üst gastrointestinal sistem lezyonlarında EMR ve ampullektomi] aspirinin devam edilmesini önermektedir. Biz işlemleri yüksek riskli ve ultra yüksek riskli olarak sınıflandırdık. Buna göre ultra-yüksek riskli grupta >2 cm boyutlu polipler varken, BSG-ESGE kılavuzunun aksine biz ampullektomiye ultra-yüksek riskli işlemler grubuna almadık ve yüksek tromboemboli

**Tablo 3.** Elektif endoskopik işlemlerde antitrombotik/antikoagülan ajanların yönetimi

Düşük Riskli İşlemler	Yüksek Riskli İşlemler
<b>Tekli antiplatelet ajanlar</b> - Antiplatelet ajan kesilmez	<b>Tekli antiplatelet ajanlar</b> - Ultra yüksek riskli işlemler haricinde kesilmesi önerilmez - P2Y12 inhibitörleri kesilmeli, hemostaz sağlandıktan sonra da başlanmalı
<b>İkili antiplatelet ajan kullananlar</b> - Her iki ajan birden kesilmemeli	<b>İkili antiplatelet ajanlar</b> - Ultra yüksek riskli işlemlerde her ikisi de kesilmeli, yüksek riskli işlemler için de aspirin devam edilip P2Y12 inhibitörü 5 gün önce kesilmeli, hemostaz sağlanınca da ikili tedaviye devam edilmeli
<b>Varfarin</b> - Varfarin kesilmez → INR terapötik aralıktta olmalı, INR >3.5 ise endoskopi ertelenir	<b>Varfarin</b> - 5 gün önce kesilmeli - Düşük tromboembolik riskli hastalarda INR <2 olunca işlem yapılabilir - Yüksek tromboemboli riskli hastalarda heparinle köprü tedavisi verilmeli - Hemostaz sağlandıktan sonra da varfarin geri başlanmalı ve yüksek tromboemboli riskli hastalarda INR terapötik aralığa gelene kadar heparinle köprü tedavisi verilmeli
<b>DOAC</b> - DOAC kesilmez	<b>DOAC'lar</b> - En az 48 saat önce kesilmeli - Köprü tedavi önerilmiyor - Hemostaz sağlandıktan sonra da tekrar başlanmalı

riski olan hastalarda aspirine devam edilebileceğini öneriyoruz. Hastanın trombotik riski ile işlemin kanama riski değerlendirilerek ultra-yüksek riskli işlemlerde tüm antitrombotik ajanların kesilmesini öneriyoruz.

## Yüksek Riskli İşlemler

### Kolonoskopi ve Polipektomi

Aspirin kullanan ve polipektomi yapılan hastalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda aspirin altında polipektomi yapılması kanama riskini arttırmamaktadır (19-21). Beş gözlemsel çalışmanın metaanalizinde, klopidogrelle devam edildiği zaman polipektomi sonrası geç dönemde kanama riskinin arttığı gösterilmiştir (22). Yeni antiplatelet ajanlarla ilgili henüz veri yoktur. İki retrospektif çalışmada, varfarin kesilmeden yapılan ve profilaktik hemoklips uygulanan polipektomi işleminde, geç kanama insidansı birinde %0 diğerinde %0.8 olarak bulunmuş (23,24). Dabigatran ve varfarini karşılaştıran RE-LY çalışmasına göre periprocedüral kanama açısından iki grup arasında fark görülmemiş (25).

### Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi ve Sfinkterotomi (ERCP)

Bu konuyla ilgili çok az çalışma mevcuttur. Japonya verilerine göre aspirin alan hastalarda sfinkterotomi ve balon dilatasyon güvenle yapılabilir (26). Antitrombotik ajanlar kesilmeden ERCP yapılan ve balon dilatasyonu ve kminimal sfinkterotomi uygulanan 95 hastanın dahil edildiği küçük bir çalışmada ortalama kanama riski %14 bulunmuş (27).

### Endoskopik Ultrasonografi (EUS) ile İnce İğne Aspirasyon (FNA) Örneklemesi

EUS-FNA sırasında kanama oranı ortalama %1'dir (28,29). Pankreasın kistik lezyonlarında bu kanama oranı %6 kadardır (30). Prospektif bir çalışmada aspirin kullananlarda kanama oranı %0 olarak bildirilmiştir (31). Bunun dışında aspirin dışı antiplatelet ajanlar, varfarin ya da DOAC'lar ile ilgili bir veri henüz yoktur.

### Perkütan Endoskopik Gastrotomi (PEG)

990 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, PEG sırasında kanama oranı aspirin kullananlarda %3,6 iken klopidogrel kullananlarda bu oran %2,7 olarak bildirilmiştir (32). 450 hastanın dahil edildiği başka bir retrospektif çalışmada, heparin ve vitamin K antagonisti kullananlarda PEG sonrası

kanama olmadığı bildirilmiştir. DOAC'lar ile ilgili bir çalışma henüz yoktur.

Yüksek riskli işlemleri kısaca özetlersek; P2Y12 inhibitörleri kesilirken bunun dışında tekli antiplatelet ajanlar kesilmemeli, ikili antiplatelet kullananlarda aspirin devam edilip P2Y12 inhibitörleri 5gün önceden kesilmeli, varfarin 5 gün önce kesilmeli ve INR<2 olunca işlem yapılmalı, DOAC'lar ise en az 48saat önce kesilmelidir (Tablo 3).

### Koroner Stenti Olan Hastalarda Endoskopi Sonrası Kardiyak Olay Riski

GİS endoskopisi sonrası major kardiyak komplikasyonlarla ilgili direkt veriler yoktur. 2014 Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC)/Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzlarına göre ilaç salınımlı stenti olan hastalarda ilk 12 ay içinde veya çıplak stenti olan hastalarda 1 ay içinde kardiyak dışı cerrahide kardiyak komplikasyon riski yüksektir. ACCP, çıplak stenti olanlarda cerrahinin en az 6 hafta sonraya, ilaç salınımlı stenti olanlarda ise en az 6 ay sonraya ertelenmesini önermektedir. Preoperatif cerrahi risk hesaplamasında kullanılan kriterler; miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak, serebrovasküler olay geçirmiş olmak, konjestif kalp yetersizliği öyküsü olmak, renal fonksiyon bozukluğuna neden olan (kreatinin >2 mg/dL) veya insülin ihtiyacı olan diyabetes mellitus öyküsü olmasıdır. ESC Tromboz Çalışma Grubu tromboz riskini 5 kategoride sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma akut koroner sendrom geçirme ve perkütan koroner girişim zamanı, koroner stentin çeşidi ve diğer kardiyak risklerin bulunma durumuna göre yapılmıştır. Biz tromboz riskini sadeleştirip üç kategoriye indirdik (çok yüksek, yüksek ve orta-düşük).

### Antitrombotik Kesilmesinden Sonraki Trombotik Risk

#### Antiplatelet Ajanları Ne Zaman Keselim ve Tekrar Başlayalım?

Eğer yüksek kanama riski olan bir işlem yapılması gerekiyorsa; P2Y12 inhibitörleri, kısa yarı ömrü olması nedeniyle tikagrelor hariç, aspirine devam edilmek koşuluyla 5 gün önceden kesilmelidir. ASGE kılavuzları (1) P2Y12 inhibitörlerinin 5-7 gün önceden kesilmesini öneriyor ancak biz özellikle ilaç salınımlı stenti olan hastalarda yüksek trombotik risk nedeniyle uzun süre kesilmesinden endişe duyuyoruz. Büyük bir Birleşik Krallık verisinde, ortalama stent tromboz zamanı her iki antiplatelet kesildiğinde 7 gün kadar kısa olabilirken bu zaman antiplateletlerden biri devam edildiğinde 122 güne

kadar da uzayabiliyor (5). Koroner stenti olmayan hastalardaki miyokard enfarktüsü ya da inme riski, aldığı tedavinin endikasyonuna göre değişir. Primer profilaksi alanlara göre sekonder profilaksi için antiplatelet tedavi alanlarda trombotik risk 10 kat artmıştır (33). Biz ultra-yüksek riskli işlemlerde kanama riski için tüm antiplatelet ajanların kesilmesini öneriyoruz ancak toplamda kesilme süresi 7 günü geçmemeli. Bu karar verilirken mutlaka kardiyoloji ve nöroloji önerileri de alınmalıdır. Elektif endoskopik işlemlerden sonra optimal tekrar ilaç başlanma süresiyle ilgili veri yoktur. Koroner stent tromboz riski olanlarda biz P2Y12 inhibitörlerinin hemostaz sağlandıktan sonra başlanmasını öneriyoruz.

### Antikoagülanların Kesilmesi

Varfarinle ilgili olarak; CHA2DS2-VASc skoru >5 olan non-valvüler atriyal fibrilasyonlularda, metalik mitral kapağı olanlarda, atriyal fibrilasyonu olan metalik kapaklarda, 3 ay içinde venöz tromboembolizm hikayesi olanlarda ve ciddi trombofilisi olanlarda (protein C eksikliği, protein S eksikliği veya antifosfolipid sendromu) heparin ile köprü tedavisi yapılarak varfarinin işlemden 5 gün önce kesilmesini öneriyor ve hemostaz sağlanır sağlanmaz da tekrar başlanmasını öneriyoruz. Köprü tedavisinde ise unfraksiyone heparin ya da DMAH kullanımı arasında fark görülmemiştir. Ayrıca son DMAH dozunu 12 saat ya da 24 saat içinde almanın kanama riski açısından bir fark yaratmadığı gösterilmiştir. Köprü tedavisi yapılanlarda yapılmayanlara göre kanama riskinin arttığı göz önüne alınırsa biz heparin ile köprü tedavisini INR <2 değerine inince yapılmasını öneriyoruz. Endoskopi sonrası heparinin tekrar başlanma zamanı ile ilgili direkt bir veri yoktur. Birkaç adet gözlemsel çalışma varfarinin 24 saat içinde başlanması gerektiğini desteklemektedir (34-36). Genel kanı, heparinin hemostaz sağlanır sağlanmaz başlanması yönündedir.

### KAYNAKLAR

1. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16.
2. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
3. Derogar M, Sandblom G, Lundell L, et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:38-42.

DOAC alanlarda köprü tedavisi ile ilgili veri yoktur. Metalik kapağı olan hastalarda olduğu gibi çok yüksek trombotik riskli hastalarda köprü tedavisi endikedir ancak bu hastalarda henüz DOAC'lar kullanılmıyor. DOAC'ların etkisi kısa sürede başlayıp kısa sürede geri döndüğü için kesilme süresi de kısadır.

### DOAC'lar Ne Zaman Başlanıp Ne Zaman Kesilmeli?

DOAC'ların ne zaman kesilip ne zaman başlanacağı ile ilgili çalışma yoktur. Mevcut kılavuzlar bu konuda çatışmaktadır. ASGE kılavuzunda (1) düşük riskli işlemlerde DOAC'ların kesilmemesi önerilirken yüksek riskli işlemlerde kesilmesini öneriliyor. BSG-ESGE kılavuzu (14) düşük riskli işlemlerde işlem sabahı DOAC verilmemesini, yüksek riskli işlemlerde ise son DOAC dozunun ise işlemden 48 saat önce alınmasını öneriyor. Biz düşük riskli işlemler olan diyagnostik endoskopik işlemlerde ve mukozal biyopsilerde minimal kanama riski olduğu için DOAC'ların kesilmemesini öneriyoruz. Yüksek riskli işlemlerde ise kullanılan DOAC çeşidine (dabigatran veya diğerleri) ve hastanın kreatinin klirensine göre öneride bulunuyoruz (Tablo 4). Hemostaz sağlandıktan sonra da DOAC'ların erken başlanmasını öneriyoruz.

**Tablo 4.** Kreatin klirensine göre yüksek riskli işlemlerde DOAC'ların kesilme süresi

Kreatinin Klirensi (mL/dk)	Yüksek Riskli İşlemlerde DOAC'ların Kesilme Süresi (gün)	
	Dabigatran	Apiksaban/Rivaroksaban/Edoksaban
>80	2	2
50-80	3	2
30-50	4	2
15-30	Kontrendike	2
<15	Kontrendike	Öneri yok

4. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-46.
5. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, et al. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634-42.
6. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994;35:464-6.

7. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007;102:290-6.
8. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, et al. Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1010-8.
9. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e152S-84.
10. Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2000;20:1159-66.
11. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1551-3.
12. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:251-4.
13. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of oral versus intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163:2469-73.
14. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut* 2016;65:374-89.
15. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:243-54.
16. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;109:596-605.
17. Halvoren S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Euro Heart J* 2017;38:1455-62.
18. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, et al. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1177-82.
19. Hui AJ, Wong RM, Ching JY, et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:44-8.
20. Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994;40:458-62.
21. Yousf M, Gostout CJ, Baron TH, et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1785-9.
22. Gandhi S, Narula N, Mosleh W, et al. Meta-analysis: colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on continued clopidogrel therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:947-52.
23. Friedland S, Soetikno R. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients. *Gastrointest Endosc* 2006;64:98-100.
24. Friedland S, Leung CW, Soetikno RM. Colonoscopy with polypectomy in patients taking clopidogrel. *Gastroenterology Res* 2009;2:209-12.
25. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. 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;126:343-8.
26. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Bleeding after endoscopic sphincterotomy or papillary balloon dilation among users of antithrombotic agents. *Endoscopy* 2015;47:997-1004.
27. Mok SR, Arif M, Diehl DL, et al. Safety and efficacy of minimal biliary sphincterotomy with papillary balloon dilation (m-EBS+EPBD) in patients using clopidogrel or anticoagulation. *Endosc Int Open* 2017;5:E157-E164.
28. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy* 2008;40:204-8.
29. Mortensen MB, Frstrup C, Holm FS, et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005;37:146-53.
30. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2004;60:631-5.
31. Kien-Fong Vu C, Chang F, Doig L, et al. A prospective control study of the safety and cellular yield of EUS-guided FNA or trucut biopsy in patients taking aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or prophylactic low molecular weight heparin. *Gastrointest Endosc* 2006;63:808-13.
32. Richter JA, Patrie JT, Richter RP, et al. Bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy is linked to serotonin reuptake inhibitors, not aspirin or clopidogrel. *Gastrointest Endosc* 2011;74:22-34.
33. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
34. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, et al. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulants (from the REGIMEN Registry). *Am J Cardiol* 2008;102:883-9.
35. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164:1319-26.
36. Dunn A. Perioperative management of oral anticoagulation: when and how to bridge. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:85-9.