

Direkt Etkili Antikoagülanlar ve Warfarin Kullanan Hastalarda Gastrointestinal Kanama Yönetimi

Şencan ACAR, Mustafa SADEÇOLAK, Mukaddes TOZLU, Ahmet Tarık EMİNLER

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adapazarı, Sakarya

GİRİŞ

Arteriyel ve venöz tromboembolizm yaygın görülen ve ciddi bir klinik durum olup, tedavisinde ve profilaksisinde antikoagülasyon uygulanır. Antikoagülanlar, yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısıyla mevcut trombüsün genişlemesini önler. Antikoagülan ilaçlar kabaca, standart (fraksiyone olmamış) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, vitamin K antagonistleri (VKA) ve direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAK) olarak sınıflandırılabilir. Direkt etkili yeni nesil oral antikoagülan ajanların etkinlik olarak vitamin K antagonistine göre belirgin üstünlük sağladığı kanıtlanmasa da özellikle düzenli laboratuvar monitörizasyonu gerektirmemesi nedeniyle son zamanlarda daha çok tercih edilir hale gelmiştir.

Direk etkili oral antikoagülanlar; trombin inhibitörü olan dabigatran ile anti-Xa ajanları olan rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanı içermektedir. Venöz tromboembolizm (VTE) ve pulmoner embolinin (PE) sekonder profilaksisi ve tedavisinde, majör elektif ortopedi ameliyatları sonrası gelişebilecek VTE profilaksisinde, kapak dışı atriyal fibrilasyonda oluşabilecek olan inme ve sistemik embolinin azaltılmasında kullanılmaktadır, ancak akut koroner sendromdaki kullanımları halen tartışmalıdır.

Direk etkili oral antikoagülanların heparin tedavisi kadar etkili olduğu ve tüm nedenlere bağlı kanama riskini azalttığı belirtilmekle birlikte, birçok önemli çalışmada da gastrointestinal sistem (GIS) kanaması riskinde artışa yol açtığı belirtilmektedir (1,2).

VİTAMİN K ANTAGONİSTİ (WARFARIN)

Warfarin karaciğerdeki K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin yapımını engelleyerek antikoagülan etki gösterir. Etkisinin başlayabilmesi için en az 48 saat gereklidir. Biyoyararlanımı %100 olup $T_{1/2}$ 2.5 gündür. Sık izlem ve doz ayarı gereksinimi, ilaç ve gıda etkileşiminin yüksek olması, yarılanma ömrünün uzun olması (20-60 saat) ve antikoagülan etkisinin geç başlaması (2-5 gün) nedeniyle günümüz şartlarında daha az tercih edilen ajan olmaktadır.

DİREKT ETKİLİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Bu grupta yer alan ilaçlar hızlı etkinlik göstermekte olup etkinliği 30 dk ila 4 saat arasında (T_{max} 1.5-4 saat) başlar. Oral biyoyararlanımları değişkendir. Dabigatran, hücre membranındaki P-gp'nin bir substratıdır. Oral alım sonrası barsaklarda P-gp re-sekresyonuna yol açar ve P-gp transporter'ı inhibe

veya uyaran ilaçlar ile etkileşebilirler. Faktör Xa (FXa) inhibitörleri ise CYP 3A4 sistemiyle metabolize olduğu için bu mekanizmayı etkileyen ilaçlar ile etkileşime girebilirler. En sık azol ajanları, rifampisin ve bazı antiviral ajanlar ile etkileşime girdiği bilinmekle birlikte proton pompa inhibitörleri (PPI) ile farmakolojik ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Hızlı etki başlangıcı, oral alınması, besin ve ilaçlarla etkileşimlerinin minimum olması, laboratuvar takibi gerektirmemesi, intrakranial kanama açısından daha güvenli olması nedeniyle avantajlı olsa da doz atlandığında etkinlik kaybı olması, renal fonksiyon bozukluğunda etkinliğinin kısıtlı olması, hastanın ilaç uyumsuz olup olmadığının anlaşılabilmesi ve pahalı olması gibi dezavantajları da mevcuttur. Trombin inhibitörleri ile FXa inhibitörleri arasındaki en temel fark ilacın renal atılımıdır. Dabigatran eliminasyonu ağırlıklı olarak böbrekler yolu ile olmakta iken, FXa inhibitörleri eliminasyonunda böbreklerin rolü daha azdır.

Gastrointestinal sistem (GİS) açısından değerlendirildiğinde VKA ile aynı olarak; aktif kanama, aktif ülserler, hemorajik anjiyodisplazi ve tekrarlayan transfüzyon ihtiyacı olan rekürren kanamalarda kullanımı kontrendikedir. Ama, bu kontrendikasyonlar çoğunlukla geçicidir. Diğer kontrendikasyonlar arasında ise endoskopik veya cerrahi tedavi ile ulaşılamayan potansiyel GİS kanamalı lezyonlar ve Child-C sirozu yer almaktadır. Daha önce geçirilmiş GİS kanama öyküsü olanlarda kanama riskinin arttığı bilinmektedir, ancak bu durum kesin kontrendikasyon değildir (2).

Dabigatran

Direkt olarak serbest ve bağlı trombin (FIIa) inhibe ederek fibrinojenden fibrin oluşumunu önler. Bir ön-ilaç olup biyoyararlanımı %6.5'tur. Yemek ile etkileşimi yoktur. Tmax 0.5-2 saat olup $T_{1/2}$ 12-14 saattir (renal yetmezlik varlığında süre daha uzun). Metabolizasyonu çok düşük olup ekskresyon %85 oranında böbrektendir. Doz aşımında diyaliz uygulanabilir. Ortalama doz 2x150 mg veya 2x110 mg olarak uygulanmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30-50 ml/dk olduğunda 2x110 mg şeklinde düşük doz olarak uygulanır.

Rivaroksaban

Biyoyararlanımı 15 mg'ın altında %80-100 olup 15 mg ve üzerinde ise; aç alındığında %66, tok alındığında ise %100'dür. Tmax 2-4 saat olup $T_{1/2}$ genç hastalarda 5-9 saat, yaşlı hastalar-

da ise 11-13 saattir. Metabolizasyonu yüksek olup ekskresyon 1/3 fekal, %66 renaldir. Ortalama doz; atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında 1x20 mg, derin ven trombozu-pulmoner emboli (DVT-PE) hastalarında 2x15 mg (21 gün), sonra 1x20 mg uygulanır. GFR 15-30 mg/dk ise 1x15 mg uygulanmalıdır.

Apiksaban

Biyoyararlanımı %50 olup yemek ile etkileşimi yoktur. Tmax 3-4 saat, $T_{1/2}$ ise 12 saattir. Metabolizasyonu yüksek olup ekskresyonu %50 fekal, %27 renaldir. Diyalizden çok nadiren fayda görebilir. Ortalama doz 2x5 mg veya 2x2.5 mg olup, GFR 15-30 mg/dk olanlarda 2x2.5 mg tercih edilmelidir.

Edoksaban

Biyoyararlanım %62 olup yemekler ile etkileşimi yoktur. Tmax 1.5 saat olup $T_{1/2}$ 10-14 saattir. Metabolizasyonu düşük olup %60 fekal, %35 renal ekskresyonu mevcuttur. Diyalizden çok nadiren fayda görebilir. Ortalama doz 1x60 mg olup, GFR 15-50 mg/dk olanlarda 1x30 mg tercih edilmelidir.

Direkt Etkili Oral Antikoagülan Kullanımında Genel Kurallar

Hastaların kanama risklerine göre (yaşlı, düşük kilolu veya renal yetmezlikli) ilaç dozunun azaltılması gerekmektedir. Hepatik yetmezlik koagülasyonu etkilediği ve aktif kanama riskini anlamlı şekilde artırdığı için DOAK'lar kontrendikedir. Farmakokinetiklerine bakıldığında DOAK'lar hiçbir zaman diğer antikoagülanlarla (anfraksiyone heparin, DMAH) birlikte kullanılmamalıdır.

Normalde takip gerektirmeyen DOAK'ların hayatı tehdit eden kanama gibi spesifik bazı durumlarda etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun için rutin koagülasyon testlerinin bakılmasının anlamlı rolü yoktur. Yalnızca normal aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) olması dabigatranın yüksek dozlarda olmadığı bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Anti-Xa tedavi kullananlarda ise protombin zamanı (PT)'nin normal olması durumunda ilaç seviyelerinin yüksek olmadığı anlaşılır. Dabigatran için trombin zamanı (TT), diğerleri için ise anti-Xa aktivitesinin ölçülmesi yarar sağlar. Normal TT dabigatranın etkin dozda kullanılmadığını gösterir. Tedavi dozundan yüksek durumlarda TT uzaması saptanır, bu durumda da dilüe TT, ekarin kromojenik assay (ECA) ve ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT) bakılabilir (2).

Gastrointestinal Sistem Kanama Riski

Gastrointestinal sistem kanaması, antikoagülanların kullanımı ile ilişkili önemli bir olumsuz olaydır ve kanama süresince antikoagülasyonun kesilmesi tromboembolik olayların oluşmasına neden olabilmektedir. Non-steroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) veya asetil salisilik asitin (ASA) aksine, antikoagülanlar ülserojenik ilaçlar değildir. GIS kanama gelişiminde antikoagülanlar için patofizyolojik kanıtlar azdır. Antikoagülan tedavi kullanan hastalarda yıllık ortalama GIS kanama riskinin %1.5-5 olduğu varsayılmaktadır. Yaşlılarda eşlik eden komorbidite ve çoklu ilaç kullanımı, anti-trombotik ve NSAİİ kullanımı durumunda bu risk artar (3). DOAK'lar ile VKA karşılaştırıldığında ise GIS kanama riskinde %25 artış olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, bireysel bazı çalışmalarda artmış risk gösterilememiştir (4-11).

Tüm DOAK'ların VKA ile yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarında ise GIS kanama riski benzer olmasına karşın dabigatran ve rivaroksabanın VKA'ya göre GIS kanama açısından daha yüksek risk taşıdığı belirtilmektedir (7,12). Ancak Chan ve ark. çalışmalarında dabigatranın düşük dozunun (2x110 mg) VKA'ya kıyasla majör GIS kanama riskini artırmadığını belirtmişlerdir (13). Ayrıca başka bir çalışmada da, rivaroksabanın kritik olmayan GIS kanamaya daha yüksek oranda neden olduğu belirtilmiştir (14).

Gastrointestinal Sistem Kanama Profilaksisi

Kanama riskinin arttığı düşünülen hastalarda kardiyoloji veya nöroloji ile konsülte edilerek ilaç dozlarının geçici olarak düşürülmesi konusunda görüş alınmalıdır. NSAİİ, ASA ve diğer antitrombotik ilaçlar ile birlikte kullanımda artmış kanama riski bulunduğu için mümkün olduğunca bu ilaçlardan kaçınılmalıdır. Ülser veya GIS kanama öyküsü varlığında tedaviye PPI eklenebilir. Antikoagülanların ve asit baskılayıcıların birlikte kullanımında tedavi bireyselleştirilerek, kar-zarar durumuna göre karar verilmelidir (15).

DOAK tedavisi öncesi *Helicobacter pylori* eradikasyonu henüz önerilmemekle birlikte halen tartışmalı bir konudur. Yıllık kanama takibi, tam kan sayımı ve serum kreatinin değerleri takip edilmeli, gerektiğinde doz ayarlaması ve takibi yapılmalıdır (16).

AKTİF GIS KANAMA YÖNETİMİ

Vitamin K Antagonisti Nedenli GIS Kanama Tedavisi

Vitamin K antagonisti kullanımına bağlı kanama olduğunda antidot olarak K vitamini 5-10 mg İV, aktive veya nonaktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC veya PCC) ve taze dondurulmuş plazma (TDP) uygulanabilir. PCC, pürifiye K vitamini bağımlı faktörleri içerir ve viral kontaminasyon riski yoktur. PCC, 2 doz olacak şekilde, maksimum akış hızı 2-3 ml/dk olacak şekilde toplam 50 IU/kg dozunda uygulanmalıdır. 4F-PCC'ler; F II-VII-IX-X-Protein C-Protein S'i içerir ve VKA'nın etkisini en hızlı geri çevirebilen ajandır. İçerisinde plazmadakinin 25 katı kadar K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörleri bulunur. Uluslararası normleştirilmiş oran (INR) 2-4 ise 25 IU/kg, 4-6 ise 35 IU/kg, >6 ise 50 IU/kg dozunda kullanılır. Majör kanama varlığında ise 1000 IU kullanılmalıdır. PCC olmadığında seçilecek diğer tedavi yöntemi TDP olup 10-15 ml/kg olarak uygulanması önerilmektedir (17).

Direkt Etkili Oral Antikoagülanlar ile İlişkili GIS Kanama Tedavisi

Direkt etkili oral antikoagülan kullanımı esnasında oluşan GIS kanamalarda mutlaka tedaviye ara verilmeli, ilacın son alındığı tarih sorgulanmalı, renal fonksiyon ve bazal koagülasyon testlerine bakılmalıdır. Minör kanama durumunda; bir sonraki dozun atlanması veya tedaviye ara verilmesi gerekir.

Orta-ciddi kanama durumunda; destek tedavi, mekanik kompresyon (yapılabilen yerlerde), sıvı ve kan replasmanı, dabigatran yeni alınmışsa aktif kömür uygulaması gerekir. Majör kanama varlığında öncelikle hemodinamik stabilitenin sağlanması gerekmektedir. Hemoglobün (Hb) <7 gr/dl veya eşlik eden ciddi komorbidite varlığında <9 gr/dl olduğu durumlarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu önerilmektedir. Sıvı replasmanı uygulanmalı, hipotermi veya asidoz var ise koagülopatiyi kötüleştirebileceği için düzeltilmelidir. Fibrinojen 100 mg/dL'nin üzerinde olacak şekilde, gerekirse kriyopresipitat replasmanı uygulanabilir.

Hemodinamik olarak stabil ise ve/veya resüsitasyona yeterince cevap veriyorsa, hastayı yakından gözlemlemek ve endoskopiye 12-24 saat ertelemek tavsiye edilir. Böylece ilaç klirensi ve normal hemostatik fonksiyonların devam etmesi sağlanır. Bu yaklaşımın teorik avantajı, tamamen antikoagüle edilme-

miş bir hastada endoskopik tedavinin daha kolay ve güvenli bir şekilde yapılabilmesidir. Aksi halde, kalıcı veya aralıklı hemodinamik instabilitesi olan hastaların aktif olarak kanaması için acil endoskopi uygun olabilir. Bu durumda, antikoagülasyon etkinliğinin geri dönüşümünü hızlandırmak için spesifik olmayan pro-hemostatik ajanların kullanılması düşünülebilir.

Aktive rekombinant faktör VII veya protrombin konsantrasyonunun başlanması, dabigatran kullananlarda aktif kömür ve hemodiyaliz uygulanması, hayatı tehdit edici kanamalarda ise antidot olarak idarucizumab adlı bir monoklonal antikor kullanılır. İdarucizumab dabigatrana bağlanarak dakikalar içinde antikoagülan etkiyi ortadan kaldırır. DOAK kullananlarda oluşan kanamalarda, ilacın son 2-4 saat içinde alınması söz konusuysa aktif kömür uygulanabilir, 4F-PCC veya aPCC 50 IU/kg IV uygulanabilir. Dabigatran kullananlarda ise; idarucizumab 5 gr uygulanabilir ve ayrıca bu hastalara hemodiyaliz de uygulanabileceği de akılda bulundurulmalıdır. Suda çözünen, sentetik FXa ve trombinin direkt ve indirekt inhibitörlerini bağlayan PER977 (Ciraparantag) ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Acil endoskopi endikasyonları DOAK dışı antikoagülan kullanan olgularınkinden farklı değildir. Endoskopinin kanama başlangıcından itibaren ilk 24 saatte uygulanması önerilir. DOAK'ların yarılanma ömrünün kısa olması, acile başvuru-endoskopi uygulanma zamanı açısından avantaj sağlamaktadır. DOAK'ların kesilmesinden sonraki 4 yarılanma zamanı kadar olan sürede normal koagülasyon karakteristiklerine kavuşması nedeniyle son DOAK kullanım zamanı iyi sorgulanmalı ve kanama riski oluşabilecek sürenin hesaplanması gerekmektedir.

Hayatı tehdit edici kanamalarda, endoskopi ile kontrol altına alınamayan ve yakın zamanda DOAK alım öyküsü olan olgularda alternatif tedaviler düşünülebilir. Nonspesifik prokoagülan ilaçlar, aPCC veya PCC veya traneksamik asit uygulanabilir (18). FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity), bir aPCC olup ilk seçilmesi gereken ajandır. Maksimum akış hızı 2 IU/kg/dk olacak şekilde toplamda 30-50 IU/kg IV olarak uygulanmalıdır (17,19).

DOAK'lara karşı spesifik antikorlar geliştirilmektedir. İdarucizumab; dabigatran için geliştirilen bir insan monoklonal antikor fragmanı (Fab), andeksanet alfa ise; rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban için üretilen, hemostaz üzerine et-

kisi olmayan bir rekombinant faktör Xa molekülüdür. İdarucizumab, Amerikan Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafından 2015 yılında onaylanmıştır. Hayatı tehdit edici kanama veya 8 saate kadar geciktirilmesi mümkün olmayan yüksek kanama riski olan acil cerrahi prosedürün perioperatif yönetimi gibi durumlarda kullanılmaktadır. Önerilen idarucizumab dozu, her biri 2.5 gr'lık en fazla 15 dk arayla uygulanan iki ardışık infüzyon (5-10 dk boyunca süren) veya bolus olarak uygulanmasıdır. Dabigatran plazma konsantrasyonu, idarucizumab uygulanmadan önce ve eğer tekrar kanama gelişirse, bu kanamadan 12-18 saat sonra ölçülmelidir. Bu durumlarda 30 ng/ml'nin üzerinde bir konsantrasyon varsa 5 gr'lık ek idarucizumab infüzyonu uygulanabilir. İdarucizumab kullanımında iyileşmenin maksimum düzeyde (%100) olduğu ve hastalarda %88-98 oranında dakikalar içinde hemostaz testlerinin normalleştiği gösterilmiştir (20). İdarucizumab böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerektirmez.

Andeksanet alfa; rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban ile tedavi edilen hastalarda trombin oluşumunu ve normal pıhtılaşmayı düzelterek hızlı bir etki başlangıcı (2-5 dakika içinde) göstermiştir. İlk bolus ve ardından 2 saatlik infüzyon ve andeksanet etkili hemostaz ile anti-faktör Xa aktivitesini %79 azaltmaktadır. Andeksanet (rekombinant Factor Xa), FDA'den 2018'de onay almış olup FXa inhibitörleri üzerine etkilidir ve renal doz ayarı gerektirmez (21,22). Bu antidotların gelişi ile DOAK'larla tedavi edilen hastalarda kanama komplikasyonlarının yönetiminin daha kolay olacağı düşünülmektedir (2).

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olmadığında hayatı tehdit etmeyen kanama için DOAK'ın geçici olarak kesilmesi muhtemelen yeterlidir. DOAK'ların etkilerini tersine çevirmek için K vitamini veya TDP kullanımına dair kanıt yoktur. Hemodiyaliz, dabigatranın plazma konsantrasyonunu hızlı ve etkili bir şekilde azaltmak için kullanılabilir (2-4 saatte %65) ve böbrek yetmezliği olan ve dabigatran ilişkili kanamadan dolayı hospitalize edilen hastalar için en etkili strateji olarak kabul edilir; bununla birlikte, dabigatranda daha yüksek oranlarda plazma proteinlerine bağlanan diğer DOAK'lar (rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) için etkili değildir.

Gastrointestinal sistem kanamasını takiben DOAK'lere ne zaman devam edileceği konusunda yönlendirilecek doğrudan veri yoktur. DOAK'lar kesildiğinde tromboz riski 30 gün için %4.8, 90 gün için ise %6.8 olarak belirtilmektedir (23).

ELEKTİF ENDOSKOPİK İŞLEMLER

Direk etkili oral antikoagülanların GİS kanamaya neden olduğu çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Antikoagülanların etkisi lokal ve/veya sistematik olabilir ve DOAK'lar GİS mukozal iyileşmeyi inhibe edebilir. Kesin mekanizmalar belirsiz olmasına rağmen, lokal ve/veya sistemik antikoagülan etkisi, mukozal iyileşmede inhibisyon ve tartarik asit tarafından doğrudan kostik yaralanmaya neden olduğu varsayılır. Ayaktan uygulanan bir endoskopik prosedür için hastanın 6 saatlik bir gözlemi gereklidir ve bu nedenle mümkünse işlem sabah gerçekleştirilmelidir.

Pre-endoskopik Yönetim

Vitamin K Antagonisti Kullanan Hastalarda Pre-endoskopik Yönetim

Vitamin K antagonisti kullananlar, kullanmayanlara kıyasla endoskopik işlemler açısından artmış kanama riski taşımaktadır. Sürekli kanama riski trombotik olaylarınkinden daha ağır bastığı düşünülen klinik olarak anlamlı akut kanama (hematemez, melena, şiddetli hematokezya) olan VKA kullanıcılarında; VKA tedavisinin kesilmesi ve koagülopatinin düzeltilmesi önerilmektedir. VKA ile ilişkili koagülopatiyi düzeltmeye yönelik erken bir müdahalenin hasta sonuçlarını iyileştirdiğine dair kanıtlar sınırlıdır.

Endoskopik tedavinin güvenli ve etkili olması için optimal hedef INR henüz belirlenmemiştir. Choudari ve ark. endoskopik hemostazın VKA kullanıcılarında (1.5-2.5 INR seviyeleri elde ettikten sonra) kontrollerde olduğu kadar etkili olduğunu bildirmiştir, ancak bu çalışmada endoskopik tedavi girişiminde bulunan hasta sayısı azdır (n=23). Tersine, daha önce supratrapötik INR düzeltmesi yapılmadan GİS kanamalarında endoskopik tedavinin güvenliği ve etkinliği hakkında veri yoktur. Akut üst GİS kanamasında erken endoskopinin bilinen yararları göz önüne alındığında, çeşitli yazarlar INR ≤ 2.5 olan hastalarda koagülopatiyi düzeltmek için endoskopinin ertelenmemesi gerektiğini önermektedir. Supra-terapötik INR değerleri olan hastalarda, endoskopi tercihen koagülopati kısmen veya tamamen normale dönene kadar ertelenmelidir (24).

Düşük riskli endoskopik prosedürler için VKA tedavisine devam edilmesi önerilmekte olup INR düzeyinin işlemden önce

terapötik dozların üzerinde olmamasına dikkat edilmesi gerekmektedir. INR değerinin 5'in üzerinde olması durumunda işlemin ertelenmesi önerilmektedir.

Düşük trombotik riskli hastalarda yüksek riskli endoskopik prosedürler için, işlemden 5 gün önce VKA tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. İşlem öncesinde INR düzeyinin 1.5'un altında olması gerekmektedir. İşlem sonrasında kanama riski yoksa VKA tedavisine günlük olağan dozunda başlanması önerilmektedir.

Yüksek trombotik riskli hastalarda yüksek riskli endoskopik prosedürler için, VKA tedavisinin işlemden 5 gün önce geçici olarak kesilmesi ve VKA kesildikten 2 gün sonra köprü tedavisi olarak DMAH ile değiştirilmesi önerilmektedir. DMAH'in son dozunun işlemden 24 saat önce uygulanması gerekir. İşlem öncesi INR değerinin 1.5'un altında olmasına dikkat edilmelidir. İşlem sonrasında kanama riski yoksa VKA tedavisine günlük olağan dozunda başlanması önerilmektedir. İşlemden sonraki günlerde DMAH dozuna INR düzeyi terapötik aralıklara ulaşana kadar devam edilmelidir (25).

Direk Etkili Oral Antikoagülan Kullananlarda Pre-endoskopik Yönetim

Düşük riskli endoskopik prosedürler (biyopsi ile veya biyopsi olmadan tanı prosedürleri, biliyer veya pankreas stentlemesi, polipektomisiz cihaz destekli enteroskopi) için kılavuzlarda, hangi tedavi rejimi kullanılırsa kullanılsın, sabah dozunun (bazen bir önceki günün akşam dozu bile) atlanması yeterli olduğu için, prosedür gününde DOAK'ların sabah dozunun atlanması önerilir. Yüksek riskli prosedürler [endoskopik polipektomi, sfinkterotomi ile endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), sfinkterotomi artı büyük balon papiller dilatasyon, ampullektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon, üst veya alt gastrointestinal sistemdeki darlıkların endoskopik dilatasyonu, varislerin endoskopik tedavisi, perkütan endoskopik gastrotomi, ince iğne aspirasyonlu endoskopik ultrasonografi, özofagus, enteral veya kolonik stentleme] için ise, son DOAK dozunun işlemden en az 48 saat önce veya kreatinin klerensi 30-50 ml/dk olan dabigatran alan hastalar için işlemden 72 saat önce alınması önerilir. Bununla birlikte, Amerikan kılavuzlarında ise DOAK'ın devam edilmesi önerilmektedir (25, 26).

Post-endoskopik Yönetim

Vitamin K Antagonistine Devam Edilmesi

Vitamin K antagonistinin yeniden başlaması tekrar kanama riskini artırmazken, trombotik olay riskini >10 kat düşürmektedir. Bu sınırlı kanıta dayanarak, VKA'ya yeniden başlaması için ideal zamanlama çoğu hasta için kanama olayından 7 ila 30 gün sonradır.

Direk Etkili Oral Antikoagülarına Devam Edilmesi

Gastrointestinal sistem kanamasından sonra DOAK'ların yeniden başlamasıyla ilgili veriler eksiktir. VKA'lar için benimsenen ilkelerin DOAK'lara genişletilebileceği mümkün olmakla birlikte, warfarinin aksine DOAK'lar birkaç saat içinde antikoagülasyona neden olduğu için dikkatli olunmalıdır. Bir çalışmada; GİS kanaması ile hastaneye müracaat eden hastalarda 7 gün içerisinde antikoagülan kullanımına yeniden başlamasının, 90 günlük periyotta tekrar kanama ile hastaneye başvuru oranlarına etkisinin olmadığı gösterilmiş olup bu nedenle DOAK tedavisine 7 gün içinde devam etmenin makul olabileceği belirtilmiştir (27).

Klinik olarak anlamlı GİS kanaması olan ve endoskopide kanama kaynağı tespit edilmeyen hastalarda antikoagülan tedavinin yeniden başlama zamanı tartışmalıdır. Bu hastalarda yeniden kanama ve tromboz risklerinin tahminlerine dayanarak karar verilmelidir. Ayrıca, endoskopistin hemostaz sağlan-

masında tam olarak emin olmadığı hastalarda, antikoagülan tedaviye devam etme konusunda kesin bir öneri olamaz. Bu gibi durumlarda, ikinci bir göz olarak başka bir endoskopistin daha hastayı değerlendirilmesi önerilmektedir (28).

Direk etkili oral antikoagülan kullanan ve endoskopik işlem yapılmış olan hastalar kanama riski nedeniyle 6 saat gözlem altında tutulmalıdır. Bazı çalışmalarda hemostaz sağlandığı takdirde yüksek riskli de olsa işlem sonrası 12-24. saatte ilaca tekrar başlanabileceği belirtilmektedir. Endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon gibi gecikmiş kanama olabilecek prosedürlerde ilacın daha geç başlaması düşünülebilir. Endoskopistin kararına göre, kanama riskinin yüksek olacağı düşünülen endoskopik işlemler sonrasında tedaviye 48-72 saat sonra tekrar başlaması önerilmektedir (29). Ayrıca, unutulmamalıdır ki ilacın 48 saatten uzun süren kesilmesi tromboz riskini arttırmaktadır.

SONUÇ

Gün geçtikçe GİS kanama yan etkileri ile daha sık karşılaşılan DOAK tedavisinin endoskopi öncesi, endoskopi işlemi esnasında ve işlem sonrasında yönetimi ile ilgili hekimlerin tecrübeleri artmaktadır. Bazen hayatı tehdit edici olabilecek olan bu klinik durumlara yaklaşımlar ile ilgili güncel gelişmeler takip edilmeli, böylece morbidite ve mortalitenin en aza indirilmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0144856.
2. Deutsch D, Boustiere C, Ferrari E, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. Therap Adv Gastroenterol 2017;10:495-505.
3. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. Circulation 2015;132:194-204.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomize trials. Lancet 2014;383:955-62.
5. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012;110:453-60.
6. Chai-Adisalisopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Blood 2014;124:2450-8.
7. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET-AF Trial. J Am Coll Cardiol 2015;66:2271-81.
8. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with non valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. Clin Cardiol 2015;38:63-8.
9. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37:1145-53.

10. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
11. Youn SH, Lim H, Ju Y, et al. Effect of gastroprotective agents on upper gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:1490-5.
12. Burnett AE, Mahan CE, Vasques SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:206-32.
13. Chan YH, Yen KC, See LC, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks of dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2016;47:441-9.
14. Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks of rivaroxaban and dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1389-401.
15. Bang CS, Joo MK, Kim BW, et al. The role of acid suppressants in the prevention of anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gut Liver* 2020;14:57-66.
16. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015;149:586-95.
17. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomized crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012;108:217-24.
18. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Sys Rev* 2014;11:CD006640.
19. Dager WE, Gasselin RC, Roberts AJ. Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity. *Crit Care Med* 2013;41:e42-6.
20. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.
21. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-24.
22. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.
23. Kyaw MH, Chan KLF. When to resume direct oral anticoagulants following gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1870-1.
24. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994;35:464-6.
25. 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. *Endoscopy* 2016;48:385-402.
26. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16.
27. Valanejad SM, Davis KA, Nisly SA. Outcomes associated with resuming direct oral anticoagulant therapy following admission for a gastrointestinal bleed. *Ann Pharmacother* 2020;54:975-80.
28. Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2015;47:621-7.
29. Tien A, Kwok K, Dong E, et al. Impact of direct-acting oral anticoagulants and warfarin on postendoscopic GI bleeding and thromboembolic events in patients undergoing elective endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2020;92:284-92.e2.



**IMMANUEL KANT
(1724-1804)**

Biz gerçeği olduğu gibi değil, olduğumuz gibi görürüz.