

Manajemen Terapi Antitrombotik pada Prosedur Endoskopi

Management of Antithrombotic in Endoscopic Procedures

Dwi Suseno¹, Ari Fahrial Syam²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Ari Fahrial Syam, Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: ari_syam@hotmail.com

ABSTRAK

Penggunaan obat antitrombotik mengalami peningkatan seiring bertambahnya angka kejadian penyakit kardiovaskuler di dunia. Pemeriksaan endoskopi seringkali dilakukan pada pasien yang sedang menggunakan obat antitrombotik. Walaupun sebagian besar pemeriksaan endoskopi aman untuk dilakukan pada pasien tersebut, terdapat beberapa hal utama terkait manajemen pemberian antitrombotik yang harus diperhatikan, seperti jenis antitrombotik yang dipakai, stratifikasi dari risiko perdarahan pada prosedur yang dilakukan, risiko kejadian tromboemboli yang akan terjadi, serta proses re-inisiasi pemberian antitrombotik. Hal tersebut penting untuk diperhatikan agar dapat menjamin keselamatan pasien dalam menjalani prosedur endoskopi.

Kata Kunci: Antitrombotik, Endoskopi, Perdarahan, Tromboemboli

ABSTRACT

The use of antithrombotic medicine has increased along with the growing number of cardiovascular disease in the world. Endoscopy procedure often done to the patients who use antithrombotic medicine. Eventhough most of endoscopies are safe for those patients, there are some main things related to antithrombotic treatment management that have to be noted such as the kind of antithrombotic that being used, stratification of bleeding risk on the procedure, the risk of future thromboembolic, and the process of antithrombotic treatment re-initiation. So that, patient's safety in undergoing endoscopy procedure is guaranteed.

Keywords: Antithrombotic, Bleeding, Endoscopy, Thromboembolic

PENDAHULUAN

Obat-obatan antiplatelet dan antikoagulan yang berfungsi sebagai antitrombotik telah mengalami peningkatan penggunaannya di seluruh dunia. Hal tersebut berkaitan dengan meningkatnya angka kejadian penyakit kardiovaskuler.¹ Penggunaan antitrombotik menurunkan angka kejadian tromboemboli pada pasien yang memiliki faktor risiko, namun juga meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna.^{1,2}

Pemeriksaan endoskopi seringkali diperlukan oleh pasien yang sedang mendapatkan antitrombotik dan dapat digunakan untuk diagnostik maupun terapeutik. Pemeriksaan endoskopi ini seringkali diperlukan pada pasien-pasien yang sedang mengonsumsi antitrombotik. Penghentian penggunaan obat-obatan antitrombotik

telah disarankan berkaitan dengan dilakukannya prosedur endoskopi, yang bertujuan untuk menurunkan risiko perdarahan saat dilakukan tindakan. Akan tetapi, penghentian penggunaan antitrombotik dapat meningkatkan kejadian kardiovaskuler yang berulang.^{1,3}

Manajemen periendoskopi pada pasien dengan risiko tinggi terjadinya tromboemboli membutuhkan pengetahuan tentang risiko perdarahan terkait dengan tindakan endoskopi. Selain itu, dibutuhkan pula pengetahuan mengenai risiko terjadinya kejadian kardiovaskuler terkait dengan penghentian obat-obatan antitrombotik. Beberapa hal yang menjadi pertimbangan utama dalam hal ini antara lain jenis obat yang digunakan, stratifikasi risiko perdarahan berdasarkan prosedur yang dilakukan, dan stratifikasi terjadinya

kejadian tromboemboli berdasarkan keadaan klinis dan antitrombotik yang digunakan.^{1,2}

Pada artikel ini dibahas mengenai manajemen periendoskopi terkait dengan penggunaan antitrombotik yang tepat dan sesuai dengan indikasi.

OBAT ANTITROMBOTIK

Antitrombotik diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu antiplatelet dan antikoagulan. Antiplatelet menghambat agregasi trombosit yang akan mencegah pembentukan trombus pada pembuluh darah. Obat golongan antiplatelet antara lain: golongan *thienopyridine* (misalnya: *ticlopidone*, *clopidogrel*, *prasugrel*, *ticagrelor*), aspirin, golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, *dipyridamole* (persantin), cilostazol, antagonis antibodi dan reseptor *glycoprotein IIb/IIIa* (misal: *abciximab*, *roxifiban*, *eptifibatide*, *tirofiban*), inhibitor *protease activated receptor 1* (PAR-1) (misal: *voraxapar*).^{2,4,5}

Golongan antikoagulan menghambat pembentukan trombus dengan cara menghambat kaskade hemostasis dalam tubuh. Golongan ini dibagi menjadi empat kelas, yaitu: 1) antagonis vitamin K (contoh: *warfarin*); 2) derivat heparin (misal: *unfractionated heparin*, *low molecular weight heparin*); 3) *direct oral anti coagulant* (DOAC)/*novel oral anti coagulant* (NOAC) yang terdiri dari *inhibitor factor X a* (misal: *rivaroxaban*, *apixaban*, *edoxaban*) dan *inhibitor thrombin* (misal: *dabigatran*, *argatran*).^{2,4}

Mekanisme kerja dari berbagai golongan antitrombotik melalui beberapa jalur inhibisi. Sehingga, diperlukan pemahaman tentang farmakodinamik dari masing-masing obat untuk evaluasi dari pemberian obat tersebut.⁶

MANAJEMEN ANTITROMBOTIK PERIENDOSKOPIK

Beberapa hal penting yang perlu diperhatikan tentang manajemen periendoskopi pada kelompok pasien yang menggunakan antitrombotik, yaitu: 1) risiko perdarahan akibat tindakan dan pengaruh antitrombotik; 2) risiko kejadian tromboemboli terkait dengan penghentian sementara obat antitrombotik periprocedural; dan 3) urgensi dari tindakan yang dilakukan.^{2,8}

Stratifikasi Risiko Perdarahan

Terdapat beberapa faktor utama yang perlu diperhatikan untuk menilai risiko perdarahan pada pasien dalam terapi antitrombotik yang direncanakan untuk dilakukan prosedur endoskopi. Pertama, pada prosedur endoskopi yang menyebabkan risiko perdarahan spontan tinggi (>1%), maka penggunaan antitrombotik akan menaikkan risiko perdarahan tersebut. Kedua, pada

perdarahan yang tidak dapat diakses dengan prosedur endoskopis hemostasis, maka penggunaan antitrombotik akan menaikkan risiko perdarahan. Ketiga, pada prosedur endoskopi dengan risiko perforasi yang tinggi, maka penggunaan antitrombotik akan menaikkan risiko perdarahan.³

Terdapat tiga pedoman stratifikasi yang dibuat oleh *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE), *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), dan *British Society of Gastroenterology* (BSG). Stratifikasi ini dapat dilihat pada tabel 1.^{1,2,9}

Tabel 1. Stratifikasi risiko tindakan menurut ASGE, ESGE, dan BSG

Risiko tinggi	Risiko rendah
Polipektomi	Diagnostik (EGD, kolonoskopi), biopsi mukosa
Spinkterektomi bilier atau pankreas	ERCP dengan pemasangan stent
Pemasangan PEG	<i>Push enteroscopy</i>
EUS dengan FNA	<i>Diagnostic balloon assisted enteroscopy</i>
Ablasi tumor	Kapsul endoskopi
Penatalaksanaan varises	Sigmoidiskopi
Endoskopik hemostatis	<i>Argon plasma coagulation</i>
<i>Cystgastrotomy</i>	EUS tanpa FNA
Reseksi ampula	<i>Barret's ablation</i>
<i>Percutaneous endoscopic jejunostomy</i>	
ESD (<i>Endoscopic submucosal dissection</i>)	
Dilatasi dengan <i>pneumatic</i> atau <i>bougie</i>	
Pemasangan stent di esofagus dan usus	

Keterangan: EUS: endoscopic ultrasonography; FNA: fine needle aspiration; PEG: polyethylene glycol

Manajemen pada Prosedur dengan Stratifikasi Risiko Rendah

Pada ketiga pedoman yang telah dibahas sebelumnya menyatakan bahwa penggunaan aspirin tetap dilanjutkan. *British Society of Gastroenterology* (BSG) dan ASGE merekomendasikan untuk melanjutkan pemberian antitrombotik golongan *thienopyridine*. Sementara itu, ESGE menyatakan bahwa golongan *thienopyridine* dihentikan sebelum dilakukan prosedur. Hal tersebut dilakukan walaupun tindakan endoskopi memiliki risiko perdarahan yang rendah, seperti pengangkatan polip kolon berukuran kecil, dilatasi striktur esophagus, penggantian stent enteral, *argon plasma coagulation* (APC), dan EUS-FNA pada lesi padat di pencernaan. Pada penggantian berdasarkan BSG dan ASGE, penggunaan antikoagulan dapat dilanjutkan apabila *International Normalized Ratio* (INR) sesuai dengan kadar terapeutik.^{2,9,10}

Manajemen pada Prosedur dengan Stratifikasi Risiko Tinggi

Golongan dalam stratifikasi ini adalah tindakan endoskopi dengan reseksi dan kauterisasi, serta prosedur yang berpotensi untuk menginduksi terjadinya perdarahan yang tidak bisa diakses dengan terapi endoskopi. Pada kelompok dengan risiko kejadian tromboembolik rendah direkomendasikan untuk menghentikan pemberian obat golongan *thienopyridine* 5-7 hari sebelum tindakan, dan warfarin 5 hari sebelum tindakan. Sementara itu, pada kelompok dengan risiko tromboemboli tinggi direkomendasikan untuk menunda tindakan endoskopi hingga program pemberian *thienopyridine*/terapi dual antiplatelet sudah selesai, atau menghentikan obat secara sementara setelah berkonsultasi dengan ahli kardiologi. Aspirin sebaiknya tetap dilanjutkan untuk semua kasus, atau digunakan untuk menggantikan *thienopyridine*. Pada pasien yang mendapatkan warfarin, BSG dan ASGE merekomendasikan menghentikan penggunaan warfarin lima hari sebelum dilakukan tindakan, kemudian dilakukan *bridging therapy* dengan *Low Molekul Weight Heparin* (LMWH).^{1,2,9} Gambar 1 dan 2 merupakan alur bagan berdasarkan rekomendasi dari ESGE tentang penghentian *thienopyridine* dan antikoagulan pada pasien yang akan menjalani prosedur endoskopi.⁹

Stratifikasi Risiko Terjadinya Kejadian Tromboemboli

Risiko terjadinya pembentukan tromboemboli menjadi salah satu pertimbangan utama dalam penghentian antirombotik. Berikut beberapa stratifikasi yang dijadikan dasar dari penghentian antikoagulan dan antiplatelet pada beberapa kondisi klinis (Tabel 2 dan 3).

Tabel 2. Stratifikasi risiko tromboemboli pada penghentian antikoagulan^{2,9,11}

Kategori risiko	Keterangan
Risiko rendah	<ul style="list-style-type: none"> - Katup jantung prostetik bahan metal pada posisi aorta - Katup bioprostetik - Atrial fibrilasi tanpa kelainan katup jantung - Riwayat thromboemboli vena >3 bulan sebelumnya
Risiko tinggi	<ul style="list-style-type: none"> - Katup jantung prostetik bahan metal pada posisi mitral - Katup jantung prostetik dan atrial fibrilasi - Katup jantung prostetik pada semua posisi katup dengan riwayat kejadian tromboembolik - Atrial fibrilasi dengan <i>valvular heart disease</i>, katup prostetik, gejala hahal jantung yang aktif, <i>left ventricular ejection fraction</i> <35%, riwayat kejadian tromboemboli, hipertensi, diabetes melitus, atau umur >75 tahun - Kejadian tromboemboli vena <3 bulan - <i>Thrombophilia syndrome</i>

Beberapa studi menyatakan bahwa risiko absolut kejadian emboli pada pasien yang antikoagulan dihentikan selama 4-7 hari sekitar 1%.^{2,9,11} Pada pemberian warfarin,

Tabel 3. Stratifikasi risiko tromboemboli pada penghentian antiplatelet^{2,9,11}

Kategori Risiko	Keterangan
Risiko rendah	<ul style="list-style-type: none"> • Pemasangan DES lebih dari 12 bulan • Pemasangan BMR lebih dari 6 minggu tanpa adanya faktor risiko • Stroke tanpa tanda gagal jantung > 6 minggu • Riwayat sakit jantung iskemik tanpa pemasangan stent • Penyakit serebrovaskular
Risiko tinggi	<ul style="list-style-type: none"> • Pemasangan DES kurang dari 12 bulan • Pemasangan BMR lebih dari 6 minggu dengan faktor risiko • Serangan stroke kurang dari 6 minggu • Sindrom koroner akut • <i>Percutaneous coronary intervention</i> (PCI) tanpa pemasangan stent setelah terjadi infark miokard • Penyakit vaskular perifer

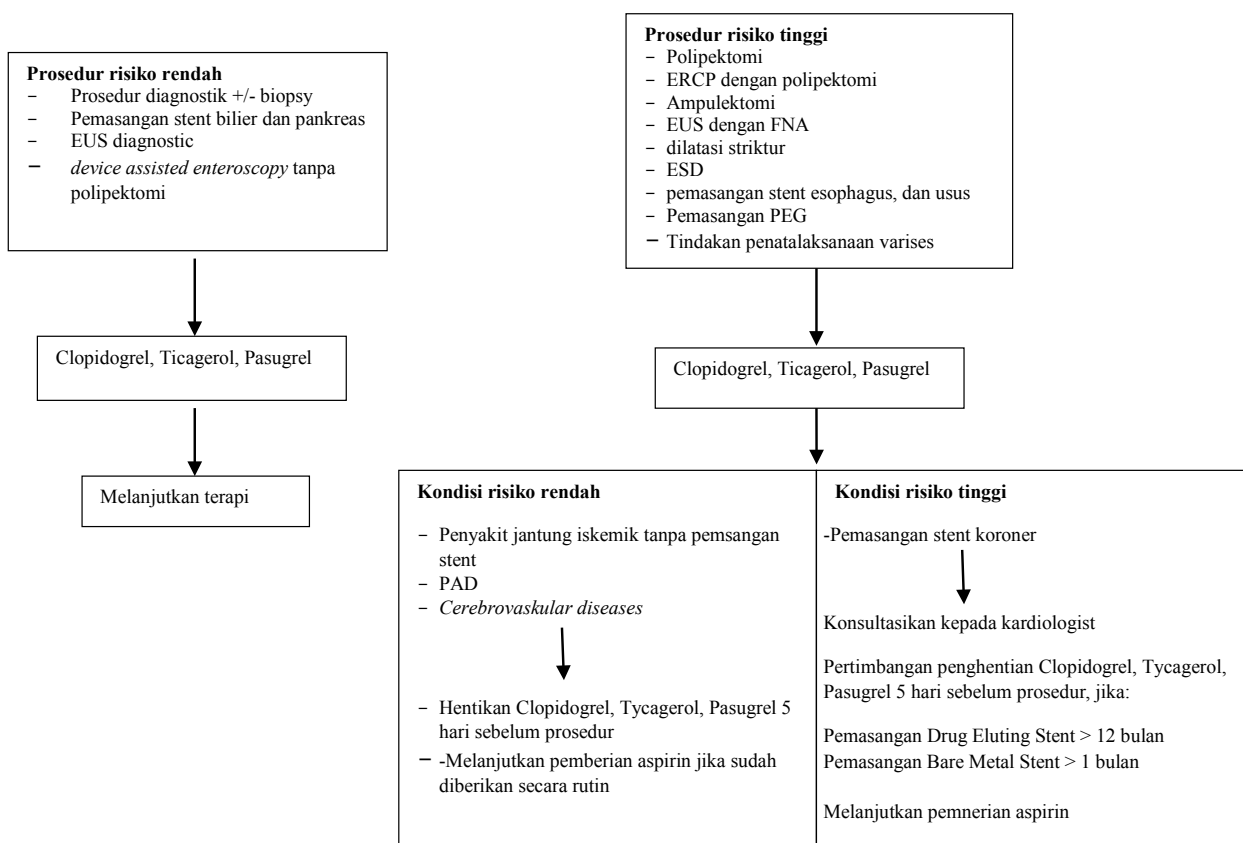
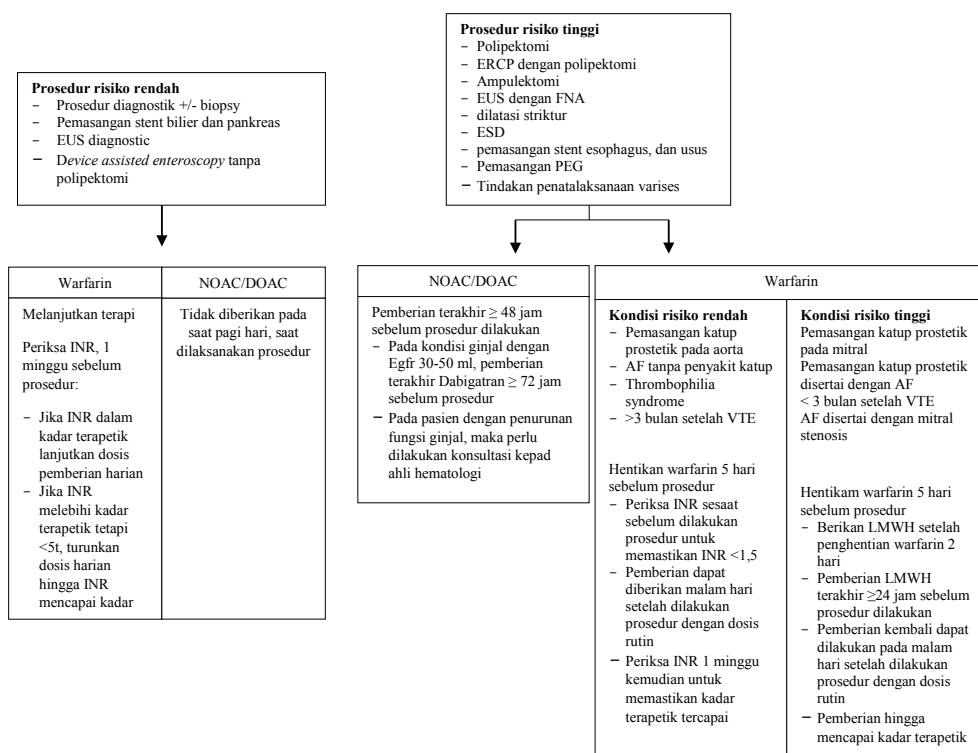
aktivitas antikoagulan dapat dinilai dari angka INR. Angka INR akan turun menjadi $\leq 1,5$ pada 93% pasien yang konsumsi warfarinnya dihentikan selama 5 hari. Untuk menurunkan risiko tromboemboli, pasien yang sedang mengkonsumsi warfarin dapat diganti sementara ke *shorter acting anticoagulant* (misal LMWH) pada periode periendoskopik (*bridging therapy*). Pada beberapa kondisi tertentu, *bridging therapy* sangat diperlukan dan disesuaikan dengan kondisi klinis dari pasien tersebut.²

Pada pasien dengan pemasangan stent pada pembuluh darah koroner memiliki risiko tinggi untuk mengalami trombosis stent ketika terapi antiplatelet dihentikan sebelum durasi minimum yang dianjurkan *American College of Cardiology*. Durasi minumum tersebut yaitu selama satu tahun untuk pemberian *drug eluting stent* (DES), dan satu bulan untuk pasien yang diberikan *bare metal stent* (BMR). Pasien yang memerlukan terapi dual antiplatelet sebaiknya tetap melanjutkan penggunaan aspirin, dan keputusan untuk menghentikan *thienopyridine* sebaiknya dikonsultasikan dengan ahli kardiologi.^{3,5,12}

Berdasarkan pedoman *Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, pada pasien yang mendapatkan *novel oral anticoagulant*, pemberian dapat dilanjutkan atau dikurangi dosisnya pada pagi hari jika akan dilakukan prosedur dengan risiko perdarahan yang rendah. Sedangkan, pada prosedur dengan risiko perdarahan yang tinggi, pemberian dapat ditunda 24-48 jam sebelum tindakan, tergantung dengan jenis agen yang dipakai. Apabila terdapat kelainan eliminasi obat, maka penghentian pemberian dapat dilakukan lebih lama.^{7,12}

Manajemen Reinisiasi Antitrombotik

Beberapa konsensus telah menyebutkan bahwa pemberian antitrombotik dilanjutkan kembali segera setelah prosedur selesai dilakukan. Beberapa hal yang perlu diperhatikan antara lain jenis antitrombotik yang

Gambar 1. Pengelolaan pemberian antiplatelet menurut ESGE⁹Gambar 2. Bagan pengelolaan pemberian antiplatelet menurut ESGE⁹

digunakan, onset kerja dari obat, dan tipe prosedur yang dilakukan. *American Heart Association* pada tahun 2014 merekomendasikan bahwa pemberian warfarin dapat dimulai kembali dalam jangka waktu 24 jam setelah tindakan pada pasien dengan kelainan katup jantung dan pada keadaan dengan risiko rendah terjadinya tromboemboli. Pada pasien dengan risiko tinggi terjadinya tromboemboli, pemberian *unfractionated heparin* (UFH) atau LMWH dimulai segera setelah tidak ada tanda-tanda perdarahan dan hingga mencapai dosis terapeutik berdasarkan INR. Pemberian UFH dapat dimulai 2-6 jam setelah prosedural selesai dilakukan, sedangkan untuk pemberian LMWH belum didapatkan petunjuk pedoman yang jelas.²

Penggunaan aspirin tidak dihentikan, baik sebelum atau sesudah dilakukan prosedur. Sedangkan antiplatelet dapat dilanjutkan pemberiannya setelah tercapai keadaan hemostasis. Pada sebuah sistematik review tentang penghentian pemberian aspirin, proses reinisiasi dapat dilakukan 10 hari setelah tindakan polipektomi, dan 14 hari setelah tindakan *spinchterectomy*, sebagai profilaksis primer. Sedangkan, pada profilaksis sekunder dapat diberikan tujuh hari setelah tindakan.

Pada penggunaan *novel oral anti coagulant*, belum ada laporan tentang reinisiasi terkait keadaan setelah endoskopi dilakukan. Golongan antitrombotik ini memiliki onset kerja cepat, sehingga apabila tidak dapat dilakukan reinisiasi dalam waktu 24 jam setelah tindakan karena terdapat keadaan hemostatik yang belum tercapai, maka pemberian thromboprofilaksis (contoh: bridging UFH), dapat dipertimbangkan pada pasien yang memiliki risiko tinggi.^{2,13} Pada penelitian yang dilakukan Matsumoto, dkk.¹⁴ dilaporkan bahwa pemberian thromboprofilaksis berupa *heparin bridging therapy* (HBT), tetap memiliki risiko perdarahan paska tindakan yang tinggi. Sehingga, tetap memerlukan evaluasi yang ketat.^{1,4}

Manajemen Endoskopi pada Keadaan Khusus

Perdarahan Saluran Cerna Akut pada Pasien dalam Terapi Antitrombotik

Evaluasi endoskopi pada pasien perdarahan saluran cerna akut yang mendapatkan terapi antikoagulan sebelumnya terbukti aman. Sumber perdarahan pada saluran cerna bagian atas berasal dari ulkus *peptic* atau proses erosif dari esofagus, lambung, dan duodenum. Sedangkan, pada perdarahan saluran cerna bagian bawah, sumber perdarahan paling banyak berasal dari perdarahan divertikulus. Penghentian segera pemberian antikoagulan harus dilakukan hingga mencapai hemostasis. Pemberian

vitamin K dan *fresh frozen plasma* dipertimbangkan diberikan pada keadaan yang mengancam jiwa pada pasien yang mendapat terapi antikoagulan sebelumnya. Prosedur endoskopi disarankan untuk tidak ditunda pada keadaan perdarahan yang berat atau dengan nilai INR <2,5. Pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi yang telah berhasil dilakukan prosedur endoskopi, disarankan untuk menggunakan UFH karena memiliki waktu paruh yang singkat.^{2,8}

Pada pasien yang mendapatkan antiplatelet dan mengalami perdarahan saluran cerna akut yang mengancam jiwa, penghentian pemberian terapi dapat dipertimbangkan. Dianjurkan untuk berkonsultasi dengan spesialis yang bersangkutan perihal penghentian antiplatelet terkait dengan beberapa kondisi, antara lain pasien dengan pemasangan stent DES <1 tahun, pasien dengan pemasangan BMR <1 tahun, atau pasien dengan riwayat ACS 90 hari sebelumnya. Risiko terjadinya kejadian kardiovaskuler berhubungan dengan penghentian penggunaan antiplatelet, dan berhubungan dengan menurunnya risiko perdarahan setelah tindakan endoskopi.² Pada kasus perdarahan ulkus yang berhubungan dengan aspirin, pemberian *Proton Pump Inhibitor* sebagai terapi pendamping lebih baik dibandingkan dengan mengganti *clopidogrel* sebagai terapi tunggal untuk mencegah perdarahan berulang dari saluran cerna.¹¹

Perdarahan Saluran Cerna Akut pada Pasien Sindrom Koroner Akut

Pada 1-3% kasus pasien yang menderita Sindrom Koroner akut (SKA) didapatkan kejadian perdarahan gastrointestinal. Pasien tersebut memiliki risiko mortalitas 4-7 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa perdarahan gastrointestinal. Pada sebuah studi retrospektif terhadap 200 pasien yang menjalani prosedur endoskopi dalam waktu 30 hari, setelah kejadian infark miokard akut, kejadian ventrikuler takikardi dan henti nafas hanya terjadi pada 2 pasien (1%). Studi lain pada pasien yang menderita SKA memiliki korelasi dengan meningkatnya angka mortalitas.²

Menurut ASGE, endoskopi saluran cerna atas sebelum kateterisasi kardiak lebih menguntungkan dilakukan pada pasien SKA dengan pertimbangan stabilitas hemodinamik dan perdarahan gastrointestinal yang menonjol yang terlihat dari presentasi hematemesis (*overt gastrointestinal bleeding*). Namun, pada kasus perdarahan gastrointestinal yang ringan, tindakan endoskopi dapat ditunda. Tindakan ini dapat menurunkan mortalitas, walaupun data tentang angka komplikasi peri-

prosedural tentang hal ini masih sedikit.²

SIMPULAN

Manajemen pasien yang mendapatkan antirombotik selalu menjadi masalah yang umum yang dihadapi sebelum dilakukan prosedural endoskopi. Walaupun sebagian besar prosedur endoskopi aman untuk dilakukan pada pasien yang sedang mengonsumsi antitrombotik, beberapa hal tetap menjadi hal utama yang harus diperhatikan seperti jenis antitrombotik yang dipakai dan stratifikasi risiko perdarahan ataupun trombotosis yang akan terjadi. Dengan demikian, keselamatan pasien dalam menjalani prosedur endoskopi dapat terjamin. Diperlukan konsultasi dengan tenaga kesehatan yang memberikan pengobatan antitrombotik sejak awal seperti kardiologi atau neurologi.

Proses reinisiasi antitrombotik dapat dimulai dengan segera setelah prosedur endoskopi, dengan memperhatikan agen yang digunakan terkait dengan onset obat dan jenis prosedur yang dilakukan, serta evaluasi status hemostasis untuk mencapai kadar terapeutik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khor CJL, Hartono JL. Current guidelines for endoscopy in patients receiving antithrombotic medication. *Gastrointest Interv.* 2012;1(1):58-62.
2. Acosta RD, Abraham NS, Fasge M, Chandrasekhara V, Chathadi K V, Fasge DSE, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):3-16.
3. Ponchon T. Guidelines of the french society for digestive endoscopy (SFED). *Endoscopy.* 2006;38(2):632-8.
4. Guha S, Ahmed I, Mukherjee S. Antithrombotic agents in difficult clinical scenarios. *Medicine updates.* 2011;33-7.
5. Chassot PGUY, Marcucci C, Delabays A. Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician.* 2010;82(12):1484-9.
6. Wojacek J. Clinical monitoring of the antithrombotic treatment. *Cor Vasa.* 2012;54(2):97-103.
7. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg.* 2011;112(2):292-318.
8. González-Bárcenas ML, Pérez-Aisa Á. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy for endoscopic procedures: Introduction to novel oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(2):89-96.
9. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L, 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(3):374-89.
10. Samie AA, Theilman LL. Endoscopic procedures in patients under clopidogrel/dual antiplatelet therapy: to do or not to do? *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(1):33-6.
11. Oh H. Management of antithrombotic therapy for gastroenterological endoscopy from a cardio-cerebrovascular physician's point of view. *Cline Endosc.* 2014;47(4):320-3.
12. Ono S, Fujishiro M, Ikeda Y, Komuro I, Koike K. Recent clinical management of antithrombotic agents for gastrointestinal endoscopy after revision of guidelines in Japan during the periendoscopic period. *Dig Endosc.* 2015;27(6):649-56.
13. Beppu K, Osada T, Sakamoto N, Shibuya T, Matsumoto K, Nagahara A, et al. Optimal timing for resuming antithrombotic agents and risk factors for delayed bleeding after endoscopic resection of colorectal tumors. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;1:1-5.
14. Matsumoto M, Mabe K, Tsuda M, Omori S, Takahashi M, Yoshida T, et al. Multicenter study on hemorrhagic risk of heparin bridging therapy for periendoscopic thromboprophylaxis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:89.