

Heparinin İndüklediği Trombositopeni: Olgu sunumu

Alperen KISA^{1*+}

¹Hitit University, Çorum, Turkey

*Corresponding Author and +Speaker: alperenkisa@hotmail.com.tr

Özet- Heparinin indüklediği trombositopeni (HİT), heparin kullanımı sonrası immünolojik mekanizmalar yoluyla gelişen, arteriyel ve venöz tromboembolizm ile karakterize katastrofik nadir görülen bir komplikasyondur. heparin kullanımını takiben genellikle 5-14. günlerde gelişir. HİT geliştiğinde heparin tedavisi kesilmeli ve direkt trombin inhibitörleri başlanmalıdır. Bu yazıda HİT'ye bağlı tromboembolik komplikasyonlar gelişen bir olgu sunarak nadir görülen bu komplikasyona farkındalık oluşturmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: heparin trombositopeni, tromboemboli

Giriş

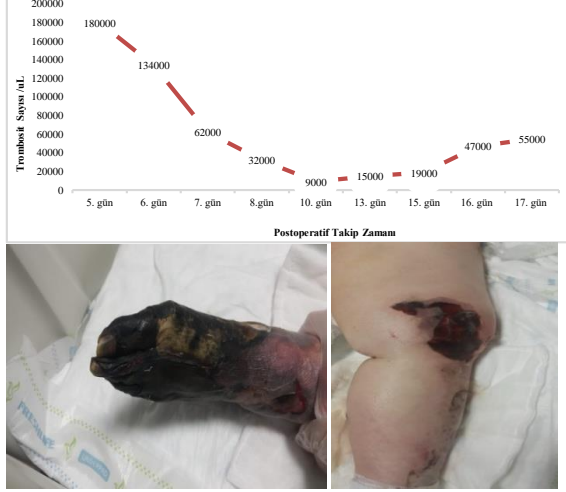
Heparin günümüzde, akut koroner sendrom, derin ven trombozu ve buna bağlı emboliler, atriyal fibrilasyona bağlı emboliler, perkütan koroner girişimler, bypass cerrahisi, kalp kapak replasmanları veya onarımları, girişimsel radyoloji ve hemodiyaliz gibi durumlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) heparinin yaygın klinik kullanımını nedeniyle ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Heparin; afinitesinin en yüksek olduğu protein olan platelet faktör 4 (PF4) ile birleşerek heparin-PF4 kompleksini oluşturmaktadır. Bu kompleks antijenik uyarıyla IgG tipi antikorların oluşmasını sağlamaktadır. Böylece heparin-PF4 kompleksi, bu IgG tipi antikorlarla birleşip trombosit yüzeyine yapıştıktan sonra trombositleri aktive etmekte ve intravasküler koagülasyon sürecini indüklemektedir (1). Sonuçta bu süreç hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Heparin tedavisi sırasında trombosit sayısının takibi HBT tanısında en önemli adımdır. Bu nedenle heparin tedavisinin dördüncü günden itibaren 2-3 günde bir trombosit sayısının ölçülmesi gerekmektedir (2). Biz yazımızda koroner arter bypass cerrahisi sonrasında HİT'ye bağlı trombositopeni ve ekstremitelerinde tromboemboli gelişen olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Yetmiş bir yaşında, bilinen hipertansiyon ve diyabeti olan kadın hasta, koroner anjiyografi(KAG)

sonrasında beş damar koroner arter hastalığı tanısıyla koroner arter bypass grefleme (KABG) ameliyatı planlarak servise yatırıldı. Rutin laboratuvar testlerinde tüm biyokimyasal ve hematolojik parametreler normal aralıkta olan hasta preoperatif ASA 2 olarak değerlendirildi. KAG den 2 gün sonra Kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanılarak beş damara KABG (LİMA-LAD, Ao-D, Ao-OM1, Ao-OM2, SağPD) cerrahisi uygulandı. Hastaya 5000Ü KAG ve 30000Ü KPB süresince intravenöz heparin sodyum (Poliparin®) uygulandı. Postoperatif yoğun bakım takiplerinde vital bulguları ve laboratuvar testleri stabil seyreden hasta 5. gününde kalp damar servisine devredildi. Postoperatif 7. günde trombosit düşüklüğü saptanan hastanın laboratuvar sonuçları; lökosit: 13.2 x 10³/µL, hemoglobin: 9.6 g/dL, hematokrit: %27.8, trombosit: 62 x 10³/µL, D-dimer: 789 µg/mL, fibrinojen: 0.9 mg/dL, PTT: 36.5 (22-40), PT: 15.9 sn, INR: 1.28 olarak saptandı. Trombosit değerlerinde progresif düşme (Grafik -1) seyreden hastada heparin kullanımına bağlı trombositopeni ön tanısı ile yapılan trombosit agregasyon testi pozitif sonuçlandı. Enoksaparin sodyum tedavisi sonlandırıldı yerine rivoraksaban tedavisi başlandı. HİT tanısı sonrası alınan önlemler sonucu trombosit sayısı normal düzeylere 2 hafta sonra ulaştı ancak postoperatif 16. Gününde hastanın sol ayağında mikrotromboembolik görünüm ile uyumlu iskemik alanlar izlendi (Resim 1-2). İdrar çıkışları giderek azalan hastanın diyaliz ihtiyacı gelişti. Postoperatif 20. Gününde serebrovasküler atak geçiren hasta entübe edilerek anestezi yoğun bakım ünitesine alındı. Sol ayakta gelişen tromboembolik olay sonucu yaygın nekrotik alanlar meydana

geldi. Plastik cerrahinin amputasyon önerisi hasta yakınları tarafından kabul edilmedi. Hasta postoperatif 35. gününde çoklu organ yetmezliği sonrası arrest oldu, yapılan resüsitasyona yanıt alınmadı, hasta kaybedildi.



Grafik 1: Postoperatif takiplerde günlere göre trombosit sayıları görülmekte
Resim 1-2 : Sol ayakta tromboembolilere bağlı nekrotik alanlar görülmekte.

Tartışma

Heparinin indüklediği trombositopeni(HİT) açık kalp cerrahisi sonrasında görülebilen, fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmasına rağmen tedavisi konusunda tam olarak görüş birliği olmayan, katastrofik olarak seyreden ve %20-30 oranında mortaliteye neden olan patolojik bir tablodur(3). Heparinin tetiklediği bir immün yanıt

sonucu, trombositlerin antikor aracılı aktivasyonu ve buna bağlı tüketimi ile oluşan, trombositopeni ve tromboz ile karakterize geçici, edinsel bir sendromdur. Heparinin platelet faktör 4 (PF4) e bağlanması ve antijenik bir form olan heparin PF4 kompleksi oluşturması sonucu gelişen immün aracılıklı bir durumdur. Antikor-antijen kompleksi plateletlerde aktivasyon ve agregasyonu tetikler. Bu dolaşıma daha fazla PF4 salınmasına yol açarak bir kısır döngü başlatır. Endotelial yüzeyde heparin benzeri moleküller yeraldığından (heparan sülfat gibi) endotel yüzeyinde de antijen-antikor kompleksleri oluşur. Trombositlerden ve endotelden salınan doku faktörü koagülasyon kaskadını aktive ederek trombin oluşumuna dolayısıyla trombotik sorunlara yol açar. Trombositopeni aktive plateletlerin ya da antikor kaplı plateletlerin retikuloendotelial sistem tarafından temizlenmesi sonucunda gelişir.

Heparin kullanan hastalarda trombositopeni ve/veya tromboz gelişir ise HİT tanısı akla getirilmelidir. Klinik olasılık değerlendirme için 4T olasılık değerlendirme skorlaması yapılmalıdır(Tablo1)(4). Zaman, trombosit sayımı, tromboembolik komplikasyonlar ve trombositopeniyi açıklayacak başka durumların olmaması tanıda önemlidir. Bizim hastamızda trombositopeninin heparin tedavisinin 7. Gününde gelişmesi, serebrovasküler olay, ekstremitelerde iskemiye bağlı nekrotik alanlar gibi tromboembolik olayların görülmesi ve trombositopeniyi açıklayacak başka bir durumun olamaması, trombosit sayısında % 50 den fazla düşüş olması ile yüksek olasılıkla HİT düşünüldü.

4T SKORLAMASI	2 Puan	1 Puan	0 Puan
Trombositopeni	Trombosit sayısında >%50 düşüş veya en düşük değer 20-100x10 ⁹ /l arasında	Trombosit sayısında %30-50 arasında düşüş veya en düşük değer 10-19x10 ⁹ /l arasında	Trombosit sayısında <%30'den düşüş veya en düşük değer <10x10 ⁹ /l
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya < ilk 24 saat içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanma öyküsü varsa	Heparin başlanmasından 10 gün sonra veya başlama zamanı kesin bilinmiyor ise veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanımı öyküsü varsa	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde (yakın zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalarda)
Tromboz veya diğer olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz; deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra akut sistemik reaksiyon;	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz; eritemli deri lezyonları	Bulgu yok
Trombositopeniye yol açabilecek diğer sebepler	Yok	Olası	Var

4 T' skorunun değerlendirilmesi • Skor 0 - 3: HİT olasılığı düşük • Skor 4 - 5: HİT olasılığı orta • Skor 6 - 8: HİT olasılığı yüksek

Tablo 1: 4 T skorlaması

İki tip HİT den söz edilebilir. Tip 1 daha sık gözlenir, immün değildir. Sıklığı % 10-20 düzeyindedir Heparin kullanılmaya başladıktan 3-4 gün sonra trombosit düzeylerinin 100000-150000 düzeyine inmesiyle karakterizedir. Tedavi kesildikten sonra platelet sayısı normale döner. Kanama veya trombotik komplikasyonlar gözlenmez. Tip 2 daha nadirdir (% 2-3). İmmün aracılı bir mekanizmayla oluşur. Genellikle tromboz ile karakterize bir klinik tabloya yol açar. Trombosit sayısı %50 den fazla oranda ve genelde 20000-60000 seviyesine iner. Trombositlerde düşüş heparin tedavisinin 5-10.gününde gözlenir. Olgumuz, trombosit sayılarının düşüş zamanı ve düzeyiden, tromboembolik olayların gelişmesinden antikor testi pozitifliği görülmesinden dolayı Tip 2 olarak değerlendirildi. Bilindiği gibi HİT sadece klasik heparin ile değil düşük

molekül ağırlıklı heparin ile de olabilmektedir. Hatta yoğun bakımda kateter bakımı için kullanılan yıkama sıvısındaki (flush) heparin ile de HİT tablosu gelişebilmektedir. HİT, yüksek moleküler ağırlıklı heparin alan hastaların yaklaşık %3'ünde ve düşük moleküler ağırlıklı heparin alan hastaların %1'inden azında görülür (2). Tahmini riskin en belirgin olarak kardiyak cerrahi sonrası postoperatif dönemde gösterilmiştir(>%1) Bizim olgumuz da yüksek riskli sınıfa girmektedir. İlk laboratuvar bulgusu trombositopeni olan ve kesin tanı için ileri laboratuvar incelemelerine gereksinim duyulan bu nadir görülen tablo için tanıda genellikle geç kalınmaktadır. Klinik şüphenin laboratuvar olarak desteklenmesinde temel olarak farklı yöntemler kullanılabilir. Fonksiyonel test olarak; trombosit agregasyon testi, serotonin salınım testi, trombosit aktivasyon testi, serolojik test olarak ise ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak IgG antikor saptanması kullanılmaktadır. Olgumuza trombosit agregasyon testi eşliğinde heparine bağımlı, trombosit aktive eden IgG antikorların varlığı ile tanı konuldu. HIT tedavisinde öncelikle kullanılmakta olan heparin hemen kesilir ve eş zamanlı olarak antikoagülan tedavi (danaparoid, lepirudin, bivalirudin veya argatroban) başlanır. Trombin, prokoagülan etkileri olan ve trombositleri aktive eden bir enzimdir. Direkt trombin inhibitörleri lepirudin ve argatroban HIT tedavisinde trombosit sayısını hızla normale getiren ve trombotik olayları azaltan efektif ajanlardır (5,6). Heparinin kesilmesi sonrası ilk 24-48 saatte trombosit seviyesinde artış gerçekleşir. Trombotik komplikasyonlarda artışa neden olabileceği için trombosit infüzyonundan kaçınılmalıdır. Tip 1 HIT'de heparinin kesilmesi genellikle yeterli olur iken, tip 2 HIT'de ise heparinin kesilmesine ek olarak alternatif antikoagülanlar düşünülmelidir. Hastamızda tip 2 HİT geliştiğinden heparin tedavisi kesilmesi ardından rivaroksaban (Xarelto®).Rivaroksaban, direkt selektif faktör Xa inhibitörü olan bir ajandır. Klinik tablo tanı alıp tedaviye başlandıktan sonra trombosit sayısı birkaç gün ile birkaç haftada normale dönmektedir. Ancak HBT antikorları birkaç hafta ile birkaç ay arasında dolaşımda kalmaktadır (7). HİT tanısı olan olgularda en uygun tedavi planlaması ve erken tanıya rağmen %20-30 oranında klinik mortalite, %10 oranında da ekstremitte iskemisi gerçekleşmektedir(8). Bizim hastamızda yüksek moleküler ağırlıklı heparin ve ardından düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanıldı ve hastamızda çok sayıda gelişen mikroembolilere bağlı organ disfonksiyonu gelişti. Hasta postoperatif 35. gününde kaybedildi. Daha az rastlanılan ancak HİT için daha anlamlı olan bulgular ise ciltte heparin yapılan bölgede nekrotik lezyonlar, intravenöz heparin bolusu sonrasında anaflaktik şok ve adrenal ven trombozuna bağlı adrenal hemorajidir. Kanama: nadir olsa da intrakranyal, retroperitoneal, gastrointestinal ve adrenal bölgelerde kanama görülebilmektedir.

Sonuç olarak, heparin kullanımına bağlı trombositopeni, özellikle de immün aracılı trombositopeni ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Biz bu olgu sunumumuzla gerek kardiyoloji gerekse de kardiyovasküler cerrahi alanında heparin kullanımı ve sonucunda gelişebilecek HİT gibi komplikasyonların tanınması ve gelişiminin önlenmesi için farkındalık yaratmayı amaçladık.

KAYNAKLAR

1. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thrombosis Journal* 2005; 3: 14.
2. Warkentin TE, Grienacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. *Chest* 2004; 126: 311-37.
3. Pappalardo F, Crescenzi G, Franco A, Zangrillo A. Early heparin-induced thrombocytopenia (HIT) after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:806-8.
4. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians Chest. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):340S-380S
5. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: A potential new therapy for HIT. *Hematology*, 10(4): 271-5, 2005. 8. Francis CW. Direct thrombin inhibitors for treatment of heparin induced thrombocytopenia, deep vein thrombosis and atrial fibrillation. *Curr Pharm Des* 11(30): 3931-41, 2005.
6. Francis CW. Direct thrombin inhibitors for treatment of heparin induced thrombocytopenia, deep vein thrombosis and atrial fibrillation. *Curr Pharm Des* 11(30): 3931-41, 2005
7. Otis SA and Zehnder JL. Heparin-induced thrombocytopenia: Current status and diagnostic challenges. *Am J Hematol* 2010; 85:700-706.
8. Refaai MA, Van Cott EM, Laposata M. The timing of a positive test result for heparin-induced thrombocytopenia relative to the platelet count and anticoagulant therapy in 43 consecutive cases. *Am J Clin Pathol* 119: 497-504, 2003.