

Heparine Bağlı Trombositopeni

HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Neval BOZTUĞ*, Bilge KARSLI**, Firuze GÜRPINAR***, Levent DÖŞEMECİ****

* Uz.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,

** Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,

*** Araş.Gör.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,

**** Yrd.Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANTALYA

Özet

Heparin, hastanede yatan hastalarda parenteral tedavide sıkça kullanılmaktadır. Heparine bağlı trombositopeni (HBT), heparinin önemli bir komplikasyonudur. HBT tedavisinde, bir heparinoid olan Danaproid yada direkt trombin inhibitörü olan Hirudin yer almaktadır. HBT'nin erken tanı ve tedavisi ile mortalite oranı belirgin olarak azaltılmaktadır. HBT' de en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi için daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Heparin, Trombositopeni,
Heparine bağlı trombositopeni

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:229-234

Summary

Heparin remains the most commonly parenteral medication in hospitalized patients. Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is important complication of heparin. Treatment of HIT were included heparinoids such as Danaproid or direct trombin inhibitors such as Hirudin. The early diagnosis and treatment to HIT were decreased the rate of mortality. The best therapeutic strategy for HIT remains to be confirmed in larger clinical trials.

Key Words: Heparin, Thrombocytopenia,
Heparin induced thrombocytopenia

T Klin J Med Sci 2001, 21:229-234

Heparinin 1930'lu yıllarda tedavide yerini almasından sonra hastanede yatan hastalarda parenteral tedavide sık kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bunun sonucunda, heparin ve trombositler arasındaki etkileşime bağlı olarak trombosit değerinde düşmeye neden olduğu görülmüştür.

Bu trombosit düşüşü, immünolojik değişimlere bağlı olmayan, heparine bağlı trombositopeni (HBT) Tip I olarak tanımlanmaktadır (1).

HBT Tip I'in nedenleri bugüne kadar bulunamamıştır. Tedaviye başlandıktan sonra trombosit sayısındaki azalma, HBT Tip II' ye ait bulgular ortaya çıkmıyorsa ileri tetkik ve araştırmayı gerektirmez. Tedavinin değiştirilmesi veya heparinin kesilmesi bu durumda gerekli değildir.

Hastalarda, heparine bağlı tromboembolik komplikasyonlara neden olup hayati tehlike oluşturduğu için, Tip II klinik olarak daha büyük öneme sahiptir (2).

Patofizyoloji

Heparin, glikozaminoglikanın lineer sülfatlanmış

Geliş Tarihi: 05.07.2000

Yazışma Adresi: Dr.Neval BOZTUĞ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
ANTALYA

T Klin J Med Sci 2001, 21

karışımıdır. Antikoagülan etkisi, antitrombine bağlanması ile oluşur. Heparin, negatif yükünden dolayı kanda başka proteinleri de bağlar. Heparinin trombositlerle reaksiyonu direkt kendi molekül ağırlığı ve sülfatlanma derecesine bağlıdır. Trombositler heparini kuvvetli bir şekilde bağlar. Ancak trombosit üzerinde heparine spesifik bir reseptör bugüne kadar gösterilememiştir (3).

Heparinin afinitesinin en yüksek olduğu protein trombositlerdeki alfa- granüllerde depolanmış, lizin artıkları ile pozitif yüklenmiş, Platelet Faktör 4'tür (PF4). Heparinin, trombositlere, PF4 aracılığı ile bağlandığı düşünülmektedir (3).

Heparin ve trombosit arasındaki non-immünolojik etkileşimler HBT Tip II'nin gelişmesinde temeli oluşturmaktadır. Heparinin trombosit aktive edici etkisi ile serbestleşen veya sirkülasyondaki trombosit proteinleri heparine bağlanır. Bu bağlanma sonucunda, plazma ve trombosit yüzeyinde multimoleküler kompleksler oluşur. Heparin ve PF4'teki kompleksler özel bir öneme sahiptir. Bu kompleksler neoantijenleri meydana getirir, buna karşı bazı hastalarda HBT antikorları oluşur. Hangi faktörlerin bu immün cevabı kolaylaştırdığı bilinmemektedir. Tromboz profilaksisi olarak düşük doz heparin verilmesi ile HBT çok seyrek görülmektedir, çünkü daha az antijen kompleksleri oluşmaktadır. Yapılan klinik çalışmalar sonucu varılan ortak görüş, büyük ortopedik girişim sonrasında ve yoğun

bakım servislerinde yatan hastalarda HBT oluşma sıklığının daha yüksek olduğudur (4).

Ayrıca, HBT antijeninin oluşmasının direkt heparin zincirinin uzunluğuna ve sülfatlanma derecesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Plazma proteinlerine (dolayısı ile PF4'e), trombositlere ve endotel hücrelerine karşı daha az afinitesinden dolayı düşük molekül ağırlıklı heparin, az sayıda ve küçük multimoleküler antijen kompleksleri oluşturur ve bundan dolayı nonfraksiyone heparine göre daha az sıklıkta HBT görülür (5).

PF4'ün yanısıra hastaların %15'inde neoantijen oluşumuna neden olan NAP-2 ve IL-8 gibi proteinler HBT kliniğinde rol oynamaktadır.

Aktive olmuş trombositler şu basamakları başlatır:

-Aktive trombositler glikoproteinleri serbestleştirir; plazma, trombosit yüzeyi ve endotel hücrelerindeki heparinle oluşan antijen kompleksini bağlarlar.

-Trombosit proteinlerinin serbestleşmesi ile heparin daha güçlü olarak PF4'e bağlanır ve böylece antitrombine bağlanmaz. Büyük olasılıkla, tromboz profilaksisi için verilen düşük doz heparinler, bu heparin nötralizasyonu ile indüklenip HBT'deki damar tıkanıklıklarına neden olmaktadır.

-Trombositler bu şekil değiştirme esnasında, trombositler mikropartiküllerin serbest bırakılmasını sağlar.

-Serbestleştirilmiş trombosit proteinleri, endotel yüzeyindeki heparin sülfatla bağlanır ve orada heparin - antijen kompleksini oluşturur. HBT antikorları bağlanması ile endotel hücresi aktive olur.

Klinik olarak HBT tanımlaması için, HBT- antikorlarının yanında başka risk faktörleri de gereklidir.

Pratik ve çabuk sonuç veren testlerin kullanıma girmesi ile birçok hastada, HBT antikorlarının gösterilebilmesi mümkün olmuştur. HBT antikorları gösterilen hastalarda HBT'nin farklı klinik görünümünün ortaya çıkmasının nedenleri;

-farklı antikorlar,

-farklı hastalarda değişik antikor-subsınıflarının olması,

-aynı HBT antikorları gösterilmesine rağmen, immün-komplekse karşı trombositler Fc reseptörlerinin farklı duyarlılıkta olması (4-8).

Klinik

Heparinin profilaktik olarak tedaviye girmesi ile son 20 yılda hem cerrahi hem konservatif tıp alanında tromboembolik komplikasyon oranı azalmıştır. Özellikle heparin öncesi dönemde kalça cerrahisi geçiren ve dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda tromboembolik komplikasyon riski %70 iken, heparin profilaksisi ile bu oran %15-30'lara gerilemiştir (5,6,10).

Heparin, uzun yıllar yan etkileri çok fazla olan bir ilaç

olarak görülmüş ve yüksek doz uygulamalarda kanama komplikasyonundan korkulmuştur. Heparin tedavisinden sonra trombosit sayısında azalma birkaç vakada bildirildikten sonra, son 10 yılda heparine bağlı trombositopeni daha dikkatle takip edilmeye başlanmıştır. Önceleri heparin asosiye trombositopeni (HAT) terimi kullanılmış, heparinin kendisi değil de katkı maddelerinin trombositopeniyi başlatan ajanlar olduğu bildirilmiştir. Bugün ise, heparinin kendisinin HBT'yi ortaya çıkardığı ve heparinin uzun süreli tedavide kullanımı ile yan etkilere neden olduğu bilinmektedir (5,6,11).

HBT Tip I

HBT Tip I heparin tedavisi alan hastaların %10-20'sinde görülmekte ve tipik olarak tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkmaktadır. Trombositlerde azalma görülmekte, ancak genel olarak normal sınırlar içerisinde kalmaktadır. Nadiren 100.000/μI altına düşmektedir. Heparin tedavisine devam edilmesine rağmen, tedavinin devam ettiği günlerde değerler normale döner ve tromboembolik komplikasyonlar ortaya çıkmaz.

HBT Tip I nedenleri, heparin molekülü ve trombosit arası etkileşime bağlıdır. Bu da trombositlerin yüksek agregasyon ve sekestrasyonu ile trombosit düşüşüne neden olmaktadır (5,6).

HBT Tip II

HBT Tip I'e kıyasla, HBT Tip II %20-30 oranında fetal ve ağır tromboembolik komplikasyonlara neden olan, hatta arter tıkanması ortaya çıkarsa ekstremitelere kayıpları görülebilen bir tablodur.

HBT Tip II klasik olarak heparin verilmesi sonrası 5-20. günlerde, tekrarlayan tedavide ise saatler içinde ortaya çıkabilmektedir. Antikorların tetiklediği trombosit aktivasyonu ile giriş değerlerine göre % 50 oranında bir azalma ve buna paralel olarak venöz ve/veya arteriyel trombozların ortaya çıkması ya da varsa kötüleşmesi görülür. Klasik örnek ise "white clot syndrome" olarak adlandırılan ve trombositlerden oluşan trombusların bulunmasıdır (12).

Trombosit sayısının düşmesi ve tromboemboli komplikasyonunun görülmesi, nonfraksiyone heparin tedavisinde yeterli PTT uzamasının sağlanamaması ve nonfraksiyone heparin veya düşük molekül heparinin subkutan (sc) uygulanması ile lokal cilt reaksiyonlarının oluşması heparine bağımlı trombositopeninin göstergelerindedir (5,6,8).

HBT Tip II İnsidansı

HBT Tip II, nonfraksiyone veya fraksiyone heparinin verilmesi, ayrıca diğer glikozaminoglikanların tedavide kullanılmasından sonra ortaya çıkabilir. Buna karşılık fraksiyone heparin kullanılması ile HBT Tip II'nin ortaya çıkma insidansı, nonfraksiyone heparine göre daha düşüktür (13). HBT Tip II'nin ortaya çıkması veriliş yolundan bağımsızdır. Yani i.v veya sc verilmesi insidansı değiştirmemektedir.

HBT Tip II Kliniği

Trombosit Sayısı

HBT Tip II trombositopenili hastalardaki trombosit azalması klinik olarak heparin tedavisinin 5. ve 20. günleri arasında, genellikle 7-12. günlerde ortaya çıkar. Değerler 20.000 ile 150.000/μl'ye kadar düşer. Heparin tedavisinin devam ettiği bazı vakalarda gelişen tromboembolik olaylarda, normal trombosit değerine rağmen antikorlar gösterilmiş ve HBT Tip II olarak tanımlanmıştır.

Kanama komplikasyonu en ağır trombositopenide bile söz konusu değildir. Kanama daha çok, kısa zaman içerisinde cerrahi girişim geçirenlerde ortaya çıkmaktadır.

Heparin kesilmesinden sonra trombosit değerleri genellikle kısa sürede düzelir ve en geç 10 gün içinde normal değerlere ulaşır. Heparinin kesilmesi, laboratuvar ve klinik olarak HBT Tip II tanısının konulmadığı durumlarda, tanı yöntemi olarak kullanılmıştır (4,6,7,9,10,14-16).

Damarsal Bulgular

HBT Tip II'nin en sık görülen komplikasyonu, genellikle proksimal yerleşimli olan derin ven trombozlarıdır. Ancak akla gelebilecek tüm ven ve arterlerde tıkanıklığa neden olabilir. Arteriyel damar tıkanıklıkları genellikle periferik veya serebral damarları etkiler. Bunun dışında kateter veya dejeneratif hastalıklar (skleroz) ile önceden tahrip olan damarlarda HBT olma olasılığı daha fazladır (4,6-10,15,16).

Mortalite

HBT Tip II'den etkilenen tüm hastalarda mortalite oranı % 20-30 olarak görülmektedir (10,17). Heparinin en uygun zamanda kesilmesi ile fetal komplikasyonlar önlenir. HBT Tip II tedavisinde Hirudin ve Danaproid Na gibi ilaçlar kullanılmakla birlikte, bugün bile arter tıkanıklığı olan HBT Tip II hastalarda amputasyon önlenememektedir (4,6-8,15).

Ayrırcı Tanı

HBT Tip II'de görülen trombositopeni, ilaçların neden olduğu diğer immünolojik trombositopenilerden daha hafif seyreder. Ayrıca HBT Tip II dışında, diğer nedenlerle oluşan trombositopenilerde kanama ön plandadır.

Prensip olarak, trombositopeniye neden olan hastalıkların heparinle indüklenen trombositopeniden ayrı tutulmaları gerekir. Klinikte HBT Tip II ile kullanım koagülopatisi, kayıp trombositopenisi ve immünotrombositopeni arasında ayrırcı tanı yapılmalıdır.

Klinikte, postoperatif olarak hemoglobinle birlikte trombosit düşüşü varsa kayıp trombositopenisi akla gelmelidir. Trombosit sayısı nadiren çok düşük değerlere ulaşır ve bu hastalarda kanama ön plandadır.

Kullanım koagülopatisinde, PT ve PTT değerlerinin patolojik sınırlarda olmasıyla birlikte Fibrinojen ve

Antitrombin III değeri de düşüktür. Yani kullanım reaksiyonuna eşlik eden, plazma pıhtılaşma değişiklikleri genel olarak HBT Tip II'den uzaklaştırır. Ancak, ağır bir HBT'ye bir kullanım reaksiyonunun eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Bu yüzden bazı olgularda bu iki tablo arasındaki ayırıcı tanıyı yapmak oldukça zor gibi görünmektedir. Tromboembolik olayların görülmesi, daha çok HBT Tip II lehinedir.

Ayrırcı tanıda bir diğer klinik tablo ITP (immünotrombositopeni, idiyoPATİK trombositopeni) veya AITP (otoimmün trombositopeni) dir. Akut ITP veya AITP de, HBT Tip II' ye oranla trombosit sayısı 10.000/μl altına düşer ve genellikle peteşiyal kanamalar eşlik eder. AITP de trombosit antikorlar görülmesine karşın, ITP da bu gösterilememiştir. Yine tromboembolik komplikasyonların olması ITP ve AITP den uzaklaştırır.

HBT'nin zamanında tanınabilmesi için trombosit sayımı:

-terapi başlamadan önce,

-heparine başlamanın 5. gününden itibaren her gün, bu mümkün değil ise 3 günde bir, yeniden başladığında ise 1. günden itibaren yapılmalıdır (4,6-8,14,16).

Tanı

a) Klinik Tanı

Aşağıdaki bulguların varlığı HBT Tip II'yi akla getirmelidir:

-trombosit değerlerinde giriş değerlerine göre %50 oranında azalma,

-heparin tedavisine rağmen trombozların oluşması,

-heparin tedavisine rağmen mevcut trombüslerin büyümesi,

-enjeksiyon noktalarında enfektif infiltrasyonların oluşması,

-yüksek heparin dozuna rağmen yeterli antikoagülasyon sağlanamaması,

-heparinin kesilmesi ile trombosit sayısının yeniden artması.

b) Laboratuvar Testleri

TROMBOSİT AGREGASYON VE AKTİVASYONU

Bu grubun metodları HBT Tip II antikorlarının özelliklerine dayanmaktadır.

Trombosit Agregasyon Testi: 1975 yılında HBT Tip II tanısı için kullanılmıştır. Sağlıklı kişilerden tam kan alınıp Na-sitrat ile antikoagüle edilir. Burada dikkat edilmesi gereken husus, kan alınması esnasında venöz staz veya uygunsuz alıştırma nedeniyle gereksiz trombosit aktivasyonunun oluşmamasıdır. Otolog plazma ile trombosit konsantrasyonu 250.000-350.000 trombosit/μl olacak şekilde ayarlanır. Hasta serumu ilave edilerek 37°C'de bir agromet-

re ile standart koşullarda karıştırılır. Heparin ilavesi ile veya kontrol reagensi ile (kollajen, reaktif serum, NaCl) 20 dakikadan uzun bir süre ışık transmisyonu takip edilir. Transmisyunun giriş değerine göre %20 oranında artması, testin pozitif olduğunu gösterir.

C14-Serotonin-Serbestleştirme Testi: Bu referans metodu olarak kullanılmaktadır. Sağlıklı kişilerden alınan tam kan ACD (Asit- Sitrata-Dekstroz) ile antikoagüle edilir. Buradan elde edilen trombositten zengin plazma 45 dakika C14 - Serotonin ile inkübe edilir. C14 -Serotoninin yaklaşık %50'si trombositler tarafından bağlanır. HBT Tip II anti-korları, trombosit aktivasyonuna neden olarak serotonin açığa çıkmasını sağlar. 0.1 U/ml heparin ilavesi ile %20'den fazla ve 100U/ml heparin ilavesi ile de %20'den az C14-Serotonin miktarı testin pozitif olduğunu gösterir (18).

Heparinle İndüklenen Platelet Aktivasyon Testi (HIPA): C14-Serotonin serbestleştirme testinde olduğu gibi hazırlanır, ancak serotonin ile inkübasyon yapılmaz. Antikorlarla indüklenen trombosit aktivasyonu, trombositlerin agregasyonuna neden olur ve hücre süspansiyonundaki bulanıklık kaybolur (18).

Trombositlere İmmünglobülin bağlanması ve Heparin/PF4 Kompleksine İmmünglobülin bağlanması testleri de tanı amaçlı kullanılmaktadır (4,7-9,14,15,18).

Tedavi

Son yıllarda hastalığın patofizyolojik nedenleri açıklandıkça, tedavi prensiplerinde buna bağlı değişiklikler olmuştur. Ancak bugün bile HBT tedavisinde tek bir protokol oluşturulamamıştır (19).

Düşük molekül ağırlıklı heparinin kullanıma girmesi ile, nonfraksiyone heparine bağlı HBT Tip II gelişen hastaların tedavisinde bu heparinler kullanılmıştır (15). Bu önlem ile klinik düzelmeler gözlenmiş, ancak birkaç vakada yeniden çok ağır tromboembolik komplikasyonlar gelişmiştir. İn vitro olarak %90 olguda fraksiyone ve nonfraksiyone heparin arasında çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir. Ancak bugün HBT Tip II oluşan hastalarda fraksiyone ile nonfraksiyone heparinin değiştirilmesi söz konusu değildir (19).

Alternatif bir ilaç olan Danaproid-Na'un (heparinoid) kullanılması gündeme gelmiş, ancak birkaç vakada bu ilaç ile de çapraz reaksiyonlar gelişmiştir.

a) Genel Tedavi

Heparin tedavisinin ilk günlerinde ortaya çıkan, trombosit sayısında azalma ile seyreden ve tromboembolik komplikasyon göstermeyen HBT Tip I'de tedavi gerekli değildir. Başlanan heparin tedavisine devam edilebilir. Ancak HBT Tip II'nin başlangıçta Tip I ile ayırıcı tanısının zor olabileceği de unutulmamalıdır (6,9,19).

HBT Tip II şüphesinde heparin hemen kesilmelidir. Trombositlerin yaklaşık 10 gün içinde normal değerlere geldiği gözlenir. Plazma-protein-fraksiyonları (PPSB gibi)

veya Antitrombin III'ün de çok küçük miktarda heparin içerdiği unutulmamalıdır. Bu yüzden HBT Tip II gelişen hastalarda bu preparatlar da kontrendikedir.

Trombosit süspansiyonu etkisizdir, hatta mevcut klinik tabloyu kötüleştirebilir. Ancak, HBT Tip II gelişmiş hastalarda ağır kanama söz konusu ise, kullanıma izin verilebilir.

b) Pıhtılaşmayı Önleyici Tedavi

Son yıllarda HBT Tip II gelişen hastalarda az veya çok etkili olan değişik pıhtılaşmayı önleyici preparatlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Optimal tedavi prensipleri oluşturulamamış olsa da; tromboembolik komplikasyonlar mevcut ise, trombin oluşumunu ve/veya trombin etkisini önleyen ilaçların kullanılması konusunda bir fikir birliği vardır (6,15,19).

Her durumda tedavinin kararı, her hastanın kendisine göre ve beklenen risklere göre belirlenmelidir.

Tedavin başarısı şuna göre ölçülür:

-trombosit sayısı yeniden artıyorsa,

-tekrar tromboembolik komplikasyonlar oluşmuyorsa tedavi başarılıdır.

Rekombinan Hirudin (Lepirudin)

Hirudin, 66 aminoasitten oluşan bir polipeptittir ve bilinen en potent trombin-inhibitördür. Trombin önlenmesi spesifiktir ve Antitrombin III'ten bağımsızdır. Hirudin, serbest olan ve fibrindeki veya trombosit reseptörlerine bağlı olan trombinin inaktive eder. Heparinin aksine Platelet Faktör 4 inaktive olmaz (20).

Hirudin ve trombosit fonksiyonunun önleyici kombinasyonu yüksek kanama riski oluşturmaktadır. Trombin fonksiyonu hirudin tarafından inhibe edildiği için, trombosit fonksiyonunu önleyici maddelerin etkileri güçlenmektedir (örn: asetil salisilik asit) ve bu da kanamaya yakınlığı arttırmaktadır (21-23).

Hayvan deneylerinde hirudinin teratojenik etkisi gösterildiği için, gebelerde kullanımı kontrendikedir.

Hirudin tedavisinde kontrol test olarak PTT tavsiye edilir. Tromboembolik komplikasyon oluşmuş HBT'de PTT monitörizasyonu değerli bir yöntemdir. PTT'nin herhangi bir değer üstünde olmasını beklemeden, giriş PTT değerine göre 2 veya 3 kat olması yeterlidir (22-24).

Cumarin Tipinde Oral Antikoagülanlar

Cumarin tipi oral antikoagülanlar (Phenprokuamon, Warfarin) tromboembolik komplikasyonların sekonder profilaksisinde kullanılır. Ancak, HBT Tip II hastalarında oral antikoagülanların hastalığın akut döneminde kullanılması sonucunda kumarin nekrozu görülebilir. Bu yüzden oral antikoagülanların en erken, trombosit değerlerinin normale dönmesinden sonra veya ve düşük dozda başlanması tavsiye edilir (19,25).

Heparinoid (Danaproid-Na)

Danaproid-Na, depolimerize glikozaminoglikan karışımıdır ve heparin gibi domuz bağırsak mukozasından elde edilir. Heparinden farklı olmasının nedeni, polisakkarid yapısının ve sülfatlanma derecesinin farklılığıdır (4,26).

Danaproid-Na etki mekanizması çok net olmasa da, Antitrombin III ile Faktör Xa'nın inaktivasyonunu sağladığı ve Antitrombin III ve heparin kofaktör ile trombin inaktivasyonunu katalize ettiği bilinmektedir. Danaproid-Na, HBT Tip II tedavisinde en çok kullanılmış ve tanımlanmış ilaçtır. İn vitro olarak %10 olguda heparin ile çapraz reaksiyon gözlenmiştir. Heparinden Danaproid-Na'a geçişte çapraz reaksiyon nedeni ile ciddi tromboembolik komplikasyonlar görülebilmektedir.

Danaproid-Na ile tedavideki tek problem, uzun yarılanma ömrüne (25 saat) sahip olmasıdır. Antidotunun bulunamaması, kanama komplikasyonunun ortaya çıkmasında veya acil bir cerrahi girişim gerekli olduğunda, büyük problem oluşturmaktadır. İlacın böbreklerden elimine edilmesinden dolayı, böbrek yetmezliği olan veya böbrek fonksiyonları sınırlı olan hastalarda yarılanma ömrü daha da uzamaktadır (4,6,26,27).

Argatroban

Argatroban sentetik Arginin derivesidir. Sentetik trombin-inhibitör olarak etki mekanizmasından dolayı HBT Tip II tedavisinde yaygın olarak kullanılabilir bir preparat gibi görünmektedir. Amerika'da preparatın deneysel aşamaları sürmekle birlikte henüz kullanımda değildir (19).

Ancrod (Arwin)

Fibrinojenden fibrinoid A'nın ayrılmasını enzimatik parçalanma yoluyla gerçekleştirir. Preparatın HBT- antikorları ile çapraz reaksiyon oluşturmaması nedeni ile HBT Tip II tedavisinde kullanılması bir avantajdır. Ancak preparat, trombin oluşmasını bloke etmediği için HBT hastalarında trombus oluşma mekanizması bloke olmaz. Ayrıca, Warfarin'e bağlı cilt nekrozları, Ancrod alan hastalarda da gözlenmiştir (19).

Asetil Salisilik Asit

HBT Tip II hastalarının plazmalarından heparin-antikor-komplement kompleksleri elde edilmektedir. Bunun da tromboksan A₂ ve ADP'nin trombosit bağımlı üretim ve serbestleşmesine neden olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Bu reaksiyonun da asetil salisilik asit ile bloke edilebileceği 1981 yılından beri bilinmektedir.

Bu nedenle, tromboembolik komplikasyonu olmayan HBT Tip II tesbit edilmiş hastaların antikoagülasyon tedavisinde asetil salisilik asit kullanımı yararlı gibi görünmektedir (19).

Yüksek Doz Gamaglobülin

IgG sınıfı immünglobülinler ve bunların Fc-fragman-

ları in vitro olarak trombosit aktivasyonunu önlemektedir. HBT Tip II hastalarında bu mekanizma in vivo olarak da etkili görünmektedir. Yüksek tromboembolik risk fazında olan hastalarda, heparin sirkülasyondan tamamen uzaklaştırılana kadar tedavide immünglobülinler yüksek dozda kullanılabilir. Yüksek doz immünglobülin gebelik döneminde de rahatlıkla uygulanabilir (28).

c) Antikor Eliminasyonu

Plazmaferezis, yüksek moleküler immün komplekslerin plazmadan eliminasyonunu sağlar. Kan ekstrokorporal olarak büyük porlu filtrelerden geçirilir. Böylece moleküller elimine edilir.

HBT Tip II'li hastalarda plazmaferez ile rölatif çabuk olarak antikor eliminasyonu sağlanabilir. Ancak çok az klinikte bulunduğu ve çok masraflı olduğu için sadece tromboembolik komplikasyonlu hastalarda kullanılmalıdır (19,29).

d) Trombüsün Uzaklaştırılması

Trombektomi: Proksimal femoral ve kalça ven trombozları 8. güne kadar cerrahi olarak uzaklaştırılabilir. Arteriyel trombotik damar tıkanıklıklarında tromboendarterektomi ile damarın açılması sonucu yeniden kan akışı sağlanabilir.

Arteriyel veya venöz damar tıkanıklıklarında operasyon endikasyonu koymada çok dikkatli olunmalıdır. HBT Tip II hastalarında cerrahi girişim ile yeni bir lezyon oluşturulmuş olur. Postoperatif dönemde de ciddi pıhtılaşmayı önleyici tedavi uygulanmalıdır. Bu da zaten çok düşük trombosit sayısına sahip olan hastalarda ağır kanama riski oluşturmaktadır. Ancak, nadir vakalarda, ekstremitte kayıpları gibi tehlike bulunuyorsa tromboendarterektomi endikedir.

Fibrinolitik Tedavi: Bazı HBT Tip II hastalarında Streptokinaz, Ürokinaz ve r-tPA ile fibrinolitik tedavi uygulanmıştır. Genellikle cerrahi olarak açılmayan arteriyel damar tıkanıklığı olan hastalarda fibrinolitik tedavi uygulanabilir. Hastalar trombositopenik olduğu için kanama riski akılda bulundurulmalıdır (19,30).

KAYNAKLAR

1. Chong BH, Fawaz I, Chesterman CN, Berndt MC. Heparin induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. Br J Haematol 1989; 73: 235-40.
2. Chong BH, Ismail F. The mechanism of heparin-induced platelet aggregation. Eur J Haematol 1989; 43: 245-51.
3. Newman PM, Chong BH. Further characterization of antibody and antigen in heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 1999; 107 (2): 303-9.
4. Ananthasubramaniam K, Shurafa M, Prasad A. Heparin induced thrombocytopenia and trombosis. Prog Cardiovasc Dis 2000; 42 (4): 247-60.
5. Visentin GP. Heparin-induced thrombocytopenia: molecular pathogenesis. Thromb Haemost 1999; 82(2): 448-56.
6. Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. Tromb Haemost 1999; 82(2): 439-47.

7. Matthies B, Burger T, Koch B, Bock M. Heparin-induced thrombocytopenia type II: reexposure to heparin. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124(43):1267-70.
8. Fabris F, Luzatto G, Stefani PM, Girolami B, Cella G, Girolami A. Heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica* 2000; 85(1): 72-81.
9. Kaplan KL, Francis CW. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Rev* 1999; 13(1). 1-7.
10. Greinacher A: heparin induzierte Thrombozytopenien. *Internist* 37.1172-78, 1991
11. King DJ, Kelton JG. heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 535-40.
12. Abu-Rahma AF, Boland JP, Witsberger T. Diagnostic and therapeutic strategies of white clot syndrome. *Am J Surg* 1991; 162: 175-9.
13. Warkentin TE, Kelton JG. Low molecular weight heparins in prophylaxis and therapy of thromboembolic diseases. New York, 1994, 75-127.
14. Greinacher A. Postoperative heparin-induced thrombocytopenia. Recent insights for clinical management. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124(43): 1259-61.
15. Eder S, Hamann H: heparin-induced thrombocytopenia type II. *Chirurg* 1999; 70(10): 1149-55.
16. Koster A, Bauer M, Pasic M, hetzer R: Clinical manifestation of heparin-induced thrombocytopenia type II. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(6): 874-5.
17. Greinacher A, Eichner A, Budde U, Mueller-Eckhardt C: Clinical presentation of heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb. Haemetol* 1995; 70(Suppl. 1): 221.
18. Walenga JM, Jeske WP, Fasanella AR, Wood JJ, Bakhos M. Laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Haemetol* 1999; 25 Suppl 1.43-9.
19. Greinacher A. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemetol* 1999; 82(2). 457-67.
20. Song X, Huhle G, Wang L, Hoffmann U, Harenberg J. Generation of anti-hirudin antibodies in heparin-induced thrombocytopenic patients treated with r-hirudin. *Circulation* 1999; 100(14). 1528-32.
21. Steuer S, Boogen C, Plum J, Deppe C, Reinauer H, Grabensee B. Anticoagulation with r-hirudin in a patient with acute renal failure and heparin-induced thrombocytopenia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 4:45-7.
22. Hügler H, Hoffmann U, Song X, Wang LC, Heene DL, Harenberg J. Immunologic response to recombinant hirudin in HIT type II patients during long term treatment. *Br J Haematol* 1999; 106(1):195-201.
23. Grainacher A, Janssens U, Berg G, Bock M, Kwansny H, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Volpel H, potzsch B, Luz M. Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) investigators. *Circulation* 1999; 10;100(6): 587-93.
24. Greinacher A, Völpel H, Janssen U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Müller-Velten HGM, Pötsch B. Recombinant hirudin (lepirudin) provides effective and safe antikoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II- a prospective study. *Circulation* 1998; 8;79(4):156-74.
25. Wallis DE, Quintos R, Wehrmacher W, Messmore H: Safety of warfarin anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 1999; 116(5). 1333-8.
26. Tardy-Poncet B, Tardy B, Reynaud J, Mahul P, Mismetti P, Mazet E, Guyotat D. Efficacy and safety of danaproid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Chest* 1999; 115(6): 1616- 20.
27. Breddin HK. Heparinoids. *Haemostaseologie* 1997; 17: 49-53.
28. Greinacher A, Liebenhoff U, Kiefel V, Presek P, Mueller-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia: the effects of various IgG preparations on antibody mediated platelet activation-a possible new indication for high dose i.v. IgG. *Tromb Haemostas* 1994; 71:651.
29. Bouvier JL, Lefevre P, Villian Ph, Elias A, Durand JM, Juhan I, Serradimigni A: treatment of serious heparin-induced thrombocytopenia by plasma exchange: report on 4 cases. *Thromb. Res* 1988; 51: 335-6.
30. Fiessinger JN, Aiach M, Ronacato M, Debure C, Gaux JC: Critical ischemia during heparin-induced thrombocytopenia. Treatment by intra-arterial streptokinase. *Thromb. Res* 1984; 33: 235-8.