

Koroner By Pass Cerrahi Sonrası Pulmoner Emboli Gelişen Olguda Heparine Bağlı Trombositopeni

Heparin Induced Thrombocytopenia in Pulmonary Embolism Developed After Coronary Bypass Surgery

Dr. Fahrettin TALAY,^a
Dr. Bahar KURT,^a
Dr. Tuncer TUĞ^a

^aGöğüs Hastalıkları ABD,
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
İzzet Baysal Tıp Fakültesi, BOLU

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Fahrettin TALAY
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
İzzet Baysal Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları ABD, BOLU
ftalay2000@yahoo.com

ÖZET Heparine bağlı trombositopeniye (HBT) heparin ve platelet faktör 4 kompleksine karşı antikor oluşması yol açar. HBT'nin 2 tipi vardır. Tip II %20-30 oranında fatal ve ağır tromboembolik komplikasyonlarla görülebilen bir durumdur. Koroner by-pass cerrahi sonrası pulmoner emboli ve derin ven trombozu saptanan olguda önceki trombositopenisi bilinmediği için heparin tedavisi başlandı. Tedavinin 3. gününde tekrar trombositopenisi gelişti. Hastada heparin tedavisi kesilerek daha önce başlanan warfarin sodyum tedavisine devam edildi. Hastanın sonraki döneminde trombosit sayısı normale döndü ve başka bir komplikasyon gelişmedi. Heparin tedavisi verilen hastalar trombositopeni ve tromboembolik komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Heparin, trombositopeni, venöz tromboemboli

ABSTRACT Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is caused by the generation of antibodies directed against the complex of heparin and platelet factor 4. HIT may occur in 2 distinct types. HIT type II is a mortality rate of 20-30% and associate with severe thromboembolic complications. Because the previous history of thrombocytopenia is not known, we initiated heparin to our patient who developed pulmonary emboli and deep venous thrombosis after coronary bypass surgery. On the third day of heparin therapy, thrombocytopenia occurred again. Heparin was stopped and warfarin sodium which has started previously was continued. The thrombocyte count of the patient increased to normal values and no other complication developed in the following days. In all cases receiving heparin should be followed closely for thrombocytopenia and thromboembolic complications.

Key Words: Heparin, thrombocytopenia, venous thromboemboli

Akciğer Arşivi 2008; 9:35-39

Heparine bağlı trombositopeniye (HBT) heparin ve platelet faktör 4 kompleksine karşı antikor oluşması yol açar.¹ HBT standart heparin (SH) veya daha az sıklıkta düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi sırasında gelişebilen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Trombosit sayısı 150×10^3 'ten ya da başlangıç değerinin %50'sinden daha düşük sayıdadır. Yaklaşık olarak bu hastaların %20-50'sinde trombotik komplikasyonlar gelişebilmektedir.²

HBT'nin 2 tipi vardır. HBT Tip I, heparin tedavisi alan hastaların %10-20'sinde görülmekte ve tipik olarak tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkmaktadır. Trombosit sayısı azalmakla birlikte nadiren 100×10^3 'ün altına düşer. Heparin tedavisine devam edilse de tedavinin devam ettiği günlerde değerler normale döner ve tromboembolik komplikasyonlar gelişmez.³ HBT Tip

II ise Tip I' e kıyasla %20-30 oranında fatal ve ağır tromboembolik komplikasyonlara neden olan, hat-ta arter tıkanması oluşursa ekstremiteler kayıpları da görülebilen bir durumdur. Tedavinin 5-20. günle-rinde, tekrarlayan tedavide ise saatler içinde orta-ya çıkabilmektedir.³ Hastanın heparin tedavisi kesilerek alternatif tedaviler düşünülmelidir. Di-rekt trombin inhibitörleri (lepuridin, argotroban, bivaluridin) veya faktör Xa inhibitörleri (danapa-roid, fondaparinux) tedavide kullanılabilir.⁴

Burada koroner by-pass cerrahi operasyonun-dan sonra 15. günde pulmoner emboli ve derin ven trombozu (DVT) tanısı konulan ve heparin tedavi-si başlanan olguda tedavinin 3. gününde trombosito-peni saptandı. Olguda gelişen HBT'nin Tip I ya da Tip II olduğu antikor seviyesi bakılmadığı için belirlenemedi. Koroner by-pass cerrahisi sonrası pulmoner embolinin ve heparin tedavisinden son-ra trombositopeninin nadir olması nedeniyle olgu-muzun literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

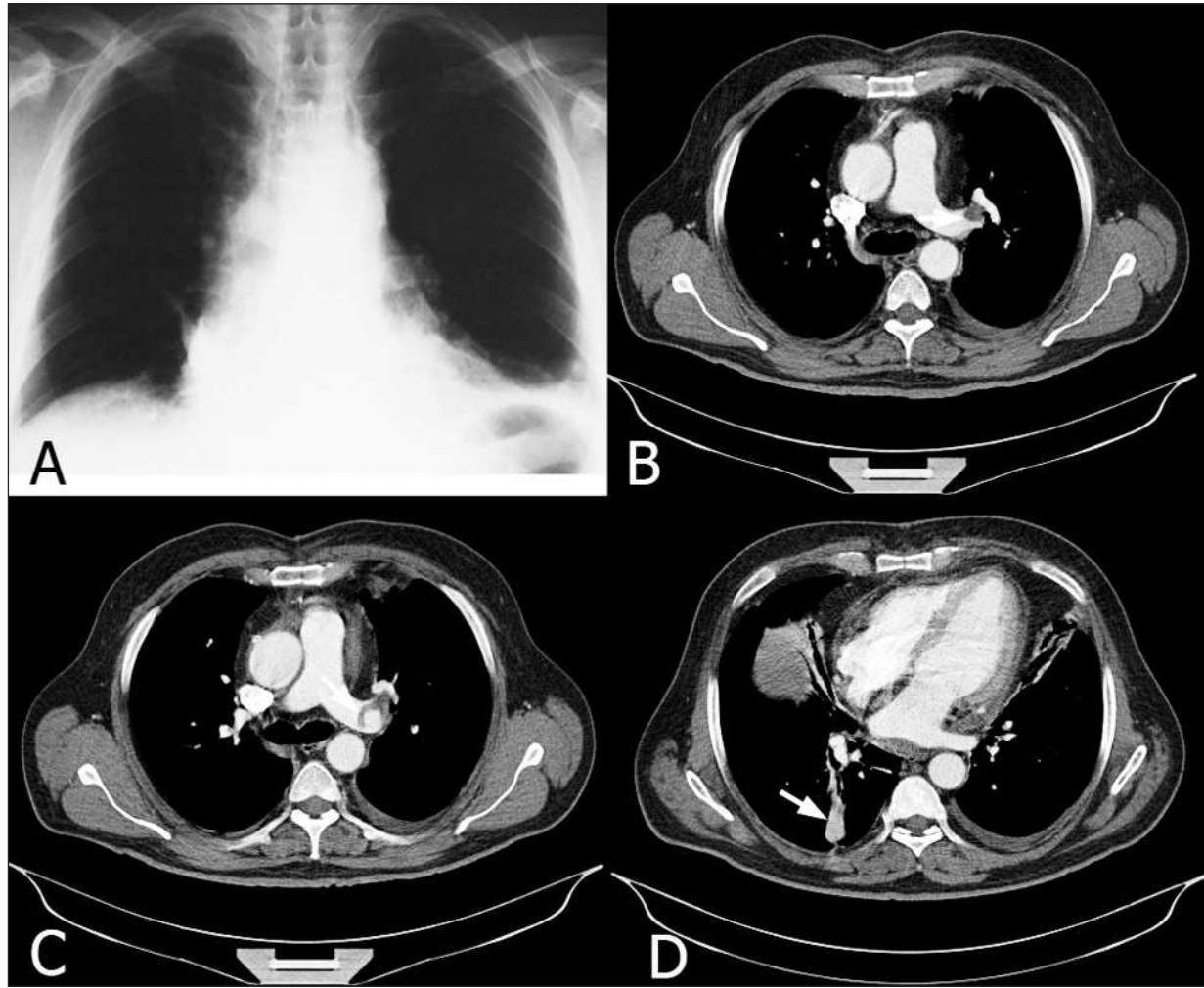
OLGU

60 yaşında erkek hastamızın sigara ve alkol alışkan-lığı yoktu. Göğüs hastalıkları polikliniğine başvur-duğu günden 15 gün önce koroner arter hastalığı nedeniyle başka bir sağlık kuruluşunda by-pass operasyonu geçirmişti. Operasyon sonrası herhan-gi bir yakınması olmayan hastanın operasyondan 9 gün sonra öksürük, nefes darlığı yakınmaları başla-mış. Operasyon öncesi dönemde hastanemizin Kar-diyoloji polikliniğinde takip edildiğinden dolayı hasta bu yakınmaları başladıktan iki gün sonra bu polikliniğe müracaat etmiş. Kardiyoloji servisine yatırılan ve asetil salisilik asit 100 mg 1x1, amioda-rone 200 mg 2x1, simvastatin 10 mg 1x1, flutika-zon propiyonat 500 mg nebül 2x1, salbutamol 2,5 mg/ ipratropiyum bromür 0,5 mg nebül 4x1 teda-vileri verilen hasta yattıktan dört gün sonra tabur-cu edilmişti. Taburcu olduğu gün Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran hasta pulmoner emboli ve DVT ön tanısı düşünülerek servise yatı-rıldı.

Hastaya yaklaşık 20 yıl önce bir doktor tara-fından mesleksi astım tanısı konmuştu ve ara sıra ismini hatırlamadığı değişik inhaler ilaçlar kullan-

mıştı. Hastamız postoperatif dönemde evinde iken odalar arasında dolaştığını, kendine ait yemek ye-me, giyinme gibi işlemlerini yapabildiğini ifade et-ti. Operasyondan sonra 9. günde ani olarak nefes darlığının başladığını ve kendine ait işleri yapmak-ta zorlandığını belirtti. Fizik muayenede hasta dispneik görünümde, kan basıncı: 120/80 mmHg, nabız: 84/dakika ve solunum sayısı: 24/dakika idi. Solunum sistemi muayenesinde dinlemekle bilate-ral alt zonlarda inspiratuar ralleri vardı. Alt eks-tremite muayenesinde sağ bacakta şişlik ve ısı artışı ile birlikte Homans bulgusu pozitif. Diğer sistem muayeneleri normaldi. PA akciğer grafisinde solda daha belirgin her iki diyafragmada yükselme var-dı. Sol kostofrenik sinüs kapalı, sol diyafragma düzleşmiş, diyafragmanın lateral sınırı izlenmi-yordu (Şekil 1A). Kardiyoloji servisinde bir gün önce istenen D-Dimer sonucu 8.2 mg/L idi. Hasta-dan pulmoner emboli ön tanısı ile acil olarak spi-ral toraks bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi istendi. Toraks BT anjiyografi sonucu sol pulmoner arterde masif pulmoner emboli (Şekil 1B, 1C); sol üst ve alt lobar segmenter ve subsegmenter dalla-rında emboliye ait dolma defektleri, sağ akciğer alt lob posterior segmentte pulmoner enfarktta ait olabilecek görüntü şeklinde rapor edildi (Şekil 1D). Yapılan bilateral alt ekstremiteler venöz doppler US tetkikinde sağ vena safena magna subakut trom-büs tespit edildi. Hastaya yapılan ekokardiografide pulmoner arter basıncı 45 mmHg olarak saptandı. Hastaya 7200 Ü bolus, 1620 Ü/saat heparin infü-zyon tedavisi başlandı. İstenilen tetkiklerinde löko-sit: 9.75×10^3 , Hb: 10,6, Hct: %31,6, trombosit: 226×10^3 , fibrinojen 631 mg/dL, INR: 1,27, aPTT: 29,3 sn, antitrombin III: %85, anti-fosfolipidlerin IgM ve IgG değerleri normal idi. EKG'de sinüs rit-mi, D1'de 5 mm derinliğinde S, D2,3, AVF, V3-6'da T negatifliği vardı. Hastanın 2. günü tedavisine warfarin sodyum 5 mg tablet 1x1, amoksisilin klavulanik asit 1 gr 2x1 eklendi. Has-tanın 2. günden itibaren nefes darlığı yakınması belirgin olarak azaldı.

Tedavinin 3. gününde trombosit sayısının 93600 olduğunun saptanması üzerine heparine bağ-lı trombositopeni düşünüldü. Üç gündür warfarin



ŞEKİL 1: Hastanın PA akciğer grafisinde sol kostofrenik sinüs kapalılığı ve sol diyafragmada düzensizlik (Resim 1A), toraks BT anjiyografisinde sol ana pulmoner arterde masif emboli (Resim 1B,1C) ve sağ akciğer posterobazal segmentte pulmoner enfarkt görüntüsü (Resim 1D)

sodyum alan hastanın INR değeri 2.33 olduğu için antikoagülan tedavisinin etkili olduğu düşünülerek heparin tedavisi sonlandırıldı. Hastanın kardiyoloji servisindeki yatış dosyası gözden geçirildi. Burada yapılan tetkikte trombosit sayısı 122×10^3 bulunmuştu. Bu tetkikten 4 gün sonra bizim servimize yattığı zamanki trombosit sayısı ise 226×10^3 idi. Hastanın by-pass sırasında kanı heparinize edilmişti. Hastada operasyon sonra 9. günde pulmoner emboli ile uyumlu yakınmalarının başlamış, 11. günde yapılan kan tetkikinde de trombositopenisi gelişmişti. Tüm bu bilgileri değerlendirdiğimizde HBT'nin Tip I mi, yoksa Tip II mi olduğu belirlemedi. Ne yazık ki hastamızda antikor seviyesi bakılmamıştı. Hastanın göğüs hastalıkları kliniğine yatışındaki saptanan trombositopeniden sonraki 5.

günde trombosit sayısı 168×10^3 oldu. Klinik olarak yakınması olmayan hastamız antikoagülan tedavisinin 20. gününde bir gün 5 mg, bir gün 2,5 mg warfarin sodyum tedavisine devam edecek şekilde taburcu edildi. Taburcu olduktan 8 gün sonra yapılan tetkikinde trombosit sayısı 287×10^3 idi. Altı aydır takibimizde olup trombosit sayısı normal olan hastanın pulmoner emboli yönünden rekürrens görülmedi.

TARTIŞMA

Heparin venöz ve arteryel tromboembolik hastalıkların profilaksi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan antikoagülan bir ilaçtır. Trombositopeni SH tedavisi sırasında %1-3.⁵ DMAH tedavisi sırasında %0-0.8^{5,6} oranında geliştiği bildirilmiştir. Sığır SH

alan hastalarda domuz SH alanlara kıyasla çok daha büyük trombositopeni riski vardır.⁷ Trombositopenide asıl risk kanama olmasına karşılık HBT'de primer risk trombozistir.⁷ HBT'de trombotik risk genel popülasyona göre 30 kat fazladır.² HBT gelişiminde en yüksek risk yakın zamanda majör cerrahi girişim uygulanan hastalardır. HBT, periferik damar, koroner arter by-pass ve ortopedik cerrahisi sonrası antitrombotik profilaksi alan hastalarda daha sıktır.⁸ Koroner by-pass sırasında yüksek doz UFH kullanılır ve HBT daha çok cerrahiden 5-10 gün sonra oluşur. Koroner by-pass cerrahisi sonrası %2-3 hastada HBT görüldüğü bildirilmiştir.⁶ HBT'nin en sık komplikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Murphy ve ark.⁹ masif pulmoner emboli saptanan dört hastada kateter ile lokal TPA uygulayarak başarılı sonuç elde ettiklerini bildirdiler. Yoshida ve ark.¹⁰ masif pulmoner embolili hastalarını iki gruba ayırdılar. Birinci gruba yalnız trombolitik tedavi, ikinci gruba ise trombolitik tedaviye ek olarak rotasyonel iki yönlü trombektomi (ROBOT) isimli cihazla embolektomi uyguladılar. İkinci grupta hemodinamik iyileşmenin ve sonuçların daha iyi olduğunu bildirdiler. Yakın zamanda ülkemizdeki bir sağlık ünitesinde koroner by-pass cerrahisi sonrası masif pulmoner emboli gelişen iki olguya açık pulmoner embolektomi uygulanmıştı. Yazarlar bu tip hastalarda trombolitik tedavi ve kateter embolektominin riskli olabileceğini, açık embolektominin daha güvenli olabileceğini belirtmişlerdi.¹¹ Hastamızın BT anjiyografi raporu masif emboli olarak raporlanmıştı. Hastamızın yakın dönemde majör bir cerrahi operasyon geçirmiş olması ve masif emboliye rağmen hemodinamisinin stabil olması nedeni ile standart heparin tedavisi verildi.

TABLO 1: Heparine bağlı trombositopenide trombotik komplikasyonlar.⁷

Venöz	Arteriyel
Derin ven trombozu	Aortik tıkanma
Pulmoner emboli	Akut trombotik inme
Serebral dural sinüs trombozu	Myokard enfarktüsü
Adrenal hemorajik enfarktüsü	Kardiak intraventriküler trombozis
	Üst ve alt ekstremitte, mezenter, renal ve spinal arterlerde tromboz

Total kalça eklem düzeltme operasyonu sonrası pulmoner emboli gelişen bir hastada düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin 7. gününde HBT ve sonrasında ilerleyici venöz ve arteriyel trombüs saptanmıştı. Hastada tip II HBT düşünerek lepirudin tedavisi başlanmıştı ve tedavinin 2. gününde tedaviye oral warfarin eklenmişti. Hastanın bu tedaviye olumlu yanıt verdiği belirtilmişti.⁴ Kardiyak kateterizasyon uygulanan 500 hastada kateterizasyon öncesi ve 5 gün sonrası trombosit ve anti-PF4/heparin antikor ölçümleri yapılmış ve işlemden 30 gün sonraki dönemde trombotik komplikasyonlar telefon yoluyla takip edilmiş, işlem öncesi %3, işlem sonrası %10.1 oranında antikor saptanmıştı. Trombotik komplikasyonlar %0,9 oranında olmuş ve klinik olarak trombotik komplikasyonların nadir olduğunu ve antikor durumu ile korele olmadığını bildirilmişti.¹² Jackson ve ark.¹³ koroner arter by-pass cerrahisi sonrası 8.-18. günler arasında HBT gelişen 4 olguda HBT'ye ek olarak DVT, ayakta akut iskemi ve pulmoner emboli gibi komplikasyonlar da oluştuğunu bildirdiler. Bizim olgumuzun by-pass sonrası 9. günde pulmoner emboliye ait klinik şikayetleri başlamıştı. On birinci günde trombosit sayısı 122×10^3 idi. On beşinci günde pulmoner emboli ve DVT saptayarak heparin tedavisi başladığımız zaman ki trombosit sayısı 226×10^3 idi. Heparin tedavisinden sonraki 3. günde trombositopeni gelişen hastanın heparin tedavisi kesildi. Antikor seviyesi bakılmadığı için HBT'nin hangi tip olduğu kesin olarak saptanamadı.

Bu olgu sunumunun en önemli kısıtlaması heparin ve platelet faktör 4'e karşı antikor seviyesine bakılmamış olması idi. Bundan dolayı HBT'nin Tip I mi yoksa Tip II mi olduğuna kesin olarak karar verilemedi.

Sonuç olarak, arteriyel ve venöz tromboembolilerin tedavisinde kullanılan heparinin kendisi de trombositopeni ile birlikte arteriyel ve venöz tromboembolilere neden olabilmektedir. Bundan dolayı heparin tedavisi verilen hastalar son 1 ay içinde heparin tedavisi alıp almadıkları sorgulanmalı, bu yönden takip edilerek belli aralıklarla trombosit sayımları yapılmalı ve trombositopeni saptanan hastalarda da heparin hemen kesilerek alternatif tedaviler düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Koster A, Kukucka M. Anticoagulation of patients with heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 71–4.
2. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809–17.
3. Boztuğ N, Karşlı B, Gürpınar F, Döşemeci L. Heparine bağlı trombositopeni. *Türkiye Klinikleri* 2001; 21: 229–34.
4. Sünmez Ş, Okumuş G, Kıyan E ve ark. Lepirudin infüzyonu ile tedavi edilen heparine bağlı trombositopeni olgusu: Olgu sunumu. *Tübe rküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54: 185-8.
5. Walenga JM, Jeske WP, Prechel MM, et al. Decreased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia with low-molecular-weight heparin and related drugs. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(suppl 1): 69–80.
6. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Towards consensus. *J Thromb Haemost* 1998; 79: 1–7.
7. Menajovsky LB. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 8A: 21-30.
8. Lindhoff-Last E, Wenning B, Stein M, et al. Risk factors and longterm follow-up of patients with the immune type of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemos* 2002; 8: 347–52.
9. Murphy JM, Mulvihill N, Mulcahy D, Foley B, Smiddy P, Molloy MP. Percutaneous catheter and guidewire fragmentation with local administration of recombinant tissue plasminogen activator as a treatment for massive pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1999; 9:959-64.
10. Yoshida M, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Kurisu S, Kusano KF, Ohe T. Novel percutaneous catheter thrombectomy in acute massive pulmonary embolism: rotational bidirectional thrombectomy (ROBOT). *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68:112-7.
11. Akay TH, Sezgin A, Ozkan S, Gultekin B, Aslim E, Aslamaci S. Successful surgical treatment of massive pulmonary embolism after coronary bypass surgery. *Tex Heart Inst J* 2006; 33:498-500.
12. Foo SY, Everett BM, Yeh RW, et al. Prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 2006; 152: 290.e1–7.
13. Jackson MR, Neilson WJ, Lary M, et al. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis after intraoperative heparin anticoagulation-four case reports. *Vasc Endovascular Surg* 2006; 40: 67–70.