

Heparin'in Neden Olduğu Trombositopeni

HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT)

Serap ERDOĞDU ESİN*, Géza LUPKOVICS*, Bahriye PAYZİN**, Rainer ARENDT*

* Dr.Ludwig Maximilian Üniversitesi Grosshadern Hastanesi I. Dahiliye Servisi Münih, ALMANYA

** Dr.Atatürk Devlet Hastanesi, İZMİR

Özet

Heparinin neden olduğu trombositopeni (heparin induced thrombocytopenia-HIT) iki ayrı tipte görülür. daha hafif seyreden birinci tipte mekanizma trombositlerdeki adenil siklaz inhibisyonudur ve %10-30 oranında rastlanmaktadır. Bu tipte komplikasyon yoktur.

Tip II ise sadece %0.5-5 oranında görülmekle birlikte yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Heparin tedavisinin başlangıcından ortalama 6-14 gün sonra immunolojik mekanizma nedeniyle ciddi trombositopeni gelişir. Trombositopeniye rağmen arteriyel ve venöz trombuslar görülür. Bu trombuslar bacak amputasyonu, hemipleji ve hatta ölüme yol açabilir.

Bu yazımızda bir tip II HIT vakası sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Heparin, Trombositopeni

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:127-131

Summary

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is divided into two types. Type I is the mild form of HIT, that occurs about 10-30 per cent of patients. There is no complication and the mechanism is the inhibition of adenyl-cylase.

Type II occurs only 0.5-5 per cent, but produces severe morbidity and mortality. After starting heparin therapy, because of immune mechanism, severe thrombocytopenia appears in 6-14 days. The severe form of HIT may be associated with both arterial and venous thrombosis. These thrombotic complications frequently result in serious consequences, such as leg amputation, hemiplegia and can even cause death.

In this report we present a case of HIT type II.

Key Words: Heparin, Thrombocytopenia

T Klin J Med Sci 1998, 18:127-131

Heparin, koruyuculuğu ve tedavi edici özelliği nedeniyle sık olarak başvurulmuş bir ilaçtır. Yaklaşık elli yıldır, intrensek sistemin aktivitesinin ölçümü ile güvenli bir şekilde kullanılmaktaydı. Etkin bir antikoagülan olan heparin uygulaması sırasında %5-10 olguda trombositopeni ortaya çıkmaktadır (HIT) (1). İlk kez kırk yıl önce heparin uygulaması ile ortaya çıktığı bildirilen trombositopeni, heparin tedavisinin giderek daha geniş biçimde tanınan, bazen de trombotik olaylara yol açabilen bir komplikasyonu olarak gözükmemektedir (2,3). Son on yıldır heparin uygulanması sonucunda gelişen trombositopeninin daha da dikkatleri çekmeye

başladığı ve bazı vakaların ölümlerine sonuçlanmasının, heparin tedavisinin güvenlik aralığını sınırladığı bildirilmektedir (4).

Dilate kardiyomyopati nedeni ile yatırıp, klasik tedavinin yanı sıra heparin tedavisi başladığımız hastada gelişen tip II HIT, ortalama olarak %0.5-5 oranında ortaya çıkmakta ve %30 ölümlerine sonuçlanmaktadır (4). Nadir görülmesine karşın yüksek mortalitesi yüzünden, konuyu vakamız aracılığıyla gözden geçirdik.

Vaka

1948 doğumlu, 176 cm boyunda, 87 kg ağırlığında, erkek hasta 10.10.1995 ile 27.12.1995 tarihleri arasında, nefes darlığı, bacaklarda şişme ve uykusuzluk şikayetleri ile başvurdu. Bu belirtilerinin 1988 yılından bu yana sık sık tekrar ettiğini bildirdi. 1988'de yapılan incelemeler sonucunda

Geliş Tarihi: 23.08.1996

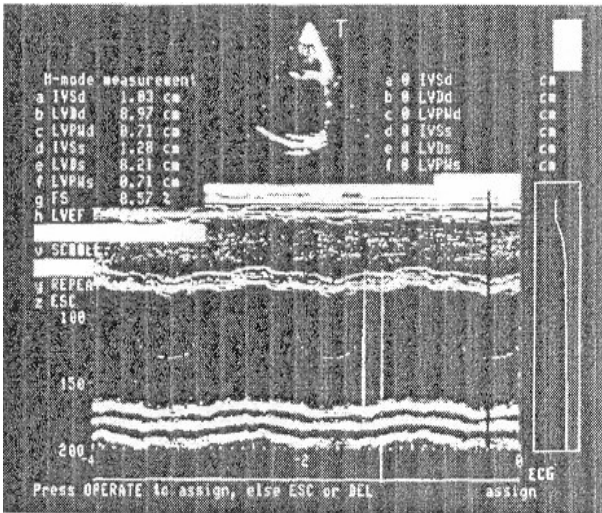
Yazışma Adresi: Dr.Bahriye PAYZİN
65/10 sok. No:8 D:4
Üçkuyular, İZMİR

“Dilate Kardiyomyopati” tanısı ile kalp yetmezliği tedavisi almış. Bu teşhis ile sürekli takip altında ve aynı zamanda kalp transplantasyonu için listede beklerken, son on gündür şikayetlerinin artması üzerine hasta, yoğun bakım servisine yatırıldı ve aynı zamanda kalp transplantasyonu için hazırlandı.

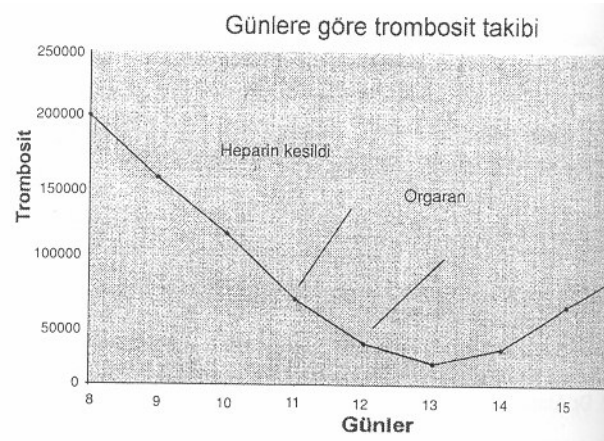
Fizik muayenesinde tansiyon 100/60 mmHg, nabız: 118/dk ve aritmik, dispneik ve ortopneik idi. Akciğer oskültasyonunda orta hatta kadar kreptan raller, kalp incelemesinde S₃ (+) saptandı. Kot kavsinin düzgün olarak 4 cm geçen, ağrısız, düzgün yüzeyle hepatomegali ve bacaklarda bilateral (+++) gode bırakan ödem dışında fizik muayene olağandı. Soy geçmişinde özellik yok, öz geçmişinde, 1984’de sol omuz eklemine dezartikülasyon uygulanmış.

Laboratuvar incelemesinde, serumda; üre: 28 mg/dL, kreatinin: 2.65 mg/dL, total bilirubin: 3.5 mg/dL, sGOT: 890 Ü/L, GGTP: maksimal 620 Ü/L idi. Diğer rutin biyokimyasal testler normal sınırlar içindeydi. Ultrasonografik incelemede, konjestif hepatomegali dışında üst batın USG bulguları normaldi. Ekokardiyografide sol ventrikül ileri derecede dilate ve düşük ejeksiyon fraksiyonu (0.24) saptandı. Sol ventrikül diyastol genişliği 89 mm, sistol genişliği 82 mm (Şekil 1). Anjiyografide, koronerler açık, EF: %23, dilate kardiyomyopati tespit edildi. Heparinin yol açtığı trombosit aktivasyon testi (heparin induced platelet activation-HIPA): iki ayrı ölçümde (+++) geldi.

Klinik olarak evre IV kalp yetmezliği kabul edilen hastaya diüretik, pozitif inotropik ajanlar,



Şekil 1. Hastanın ekokardiyografik inceleme resmi.



Grafik 1. Hastanın trombosit değerlerinin günlük takibi.

anjyotensin konverting enzim inhibitörleri ve profilaktik olarak heparin 500 Ünite/saat dozda başlandı. Tedavinin 8. gününde trombosit sayısı düşmeye başladı ve $19 \times 10^9/L$ düzeyine kadar indi. Bunun üzerine heparin tedavisi kesildi ve yerine Orgaran (Org. 10172) (glükoaminoglukoronan) tedavisine başlandı. Tedaviye cevap veren hasta taburcu edildi. Grafik 1’de izlendiği gibi, heparinin kesilmesinden sonraki beşinci günde trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ düzeyine ulaştı. Bu arada herhangi bir trombotik olay izlenmedi. Kalp yetmezliği açısından kısmi düzelme ile (evre II-III) taburcu edildi.

Tartışma

HIT iki ayrı formda gelişir. Birbirlerinden farklı mekanizmalar ile ortaya çıkan bu iki tip prognoz açısından da farklılık gösterir. Heparin tedavisinden sonraki ilk saatlerde dikkati çeken Tip I HIT, hastaların ortalama %10’unda görülmektedir. Genellikle klinik olarak semptom vermediği ve heparin kesilmesi ile trombosit sayısının normale döndüğü (2), nadiren trombositlerin $100 \times 10^9/L$ düzeyinin altına düştüğü ve komplikasyon beklenmediği (5), olayın heparinin direkt olarak trombositlerdeki adenil siklaz aktivitesini düşürmesi sonucu meydana geldiği bildirilmektedir (3,6).

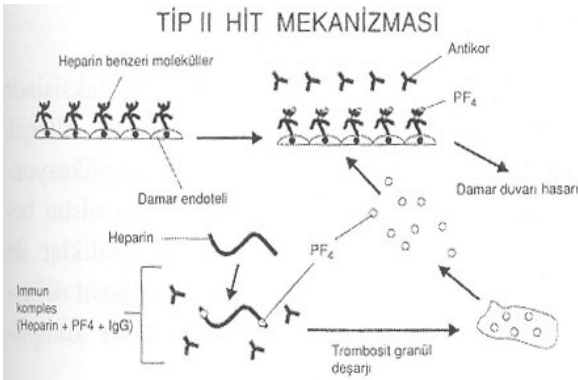
Hastamızda, enfeksiyon, sepsis, SLE, antifosfolipid antikor sendromuna ait klinik ve laboratuvar bulguları saptanmadı. Trombositopeninin başlangıçta olmadığı halde heparin tedavisinin sekizinci gününde yani heparine bağlı trombositopenide beklenen süreye uygun olarak gelişmesi, ek olarak

diğer ilaçlar kesilmediği halde yalnızca heparinin kesilmesi ile trombositopeninin düzelmesi hastada HIT'den şüphe edilmesine neden oldu. Trombositopeninin tip I HIT'de olduğu gibi ilk birkaç saat ya da ilk üç gün içinde gelişmemesi, buna karşın beşinci günden sonra gelişmesi, $50 \times 10^9/L$ 'nin altındaki trombosit sayısı (7), heparinin kesilmesi ile düzelleme görülmesi ve HIPA testinin iki kez anlamlı pozitif bulunması (8) olası bir trombotik olay saptanmamasına rağmen tip II HIT tanısını kesinleştirdi ve diğer trombositopeni nedenlerinden ayrılmasını sağladı.

HIT II'de klinik olarak belirgin trombositopeni ve heparin tedavisine rağmen kanama nadir görülür. Hayatı tehdit eden esas olay, arteriyel ve venöz trombuslardır (5). Vakamızda kanama ve tromboembolik olaylar gelişmedi. Derin ven trombusları, diseminine intravasküler koagülasyon, pulmoner emboli, serebral trombus, miyokard infarktüsü ve iskemik ekstremitelere hasarları ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar. Bu tip vakalarda %20 oranında ekstremitelere amputasyonları ve %30 oranında ölüm beklenir (4).

Değişik laboratuvar çalışmalarına göre HIT tip II'nin patogenezi, immunolojik olarak heparine karşı gelişen antikorlar ile izah edilmektedir (9-10). Trombositleri aktive eden ve genellikle IgG tipi olan bu antikorlar sadece heparine karşı değil, aynı zamanda heparin ve platelet faktör 4 (PF-4) kompleksine karşı oluşmaktadır. Vinsentin ve arkadaşları bu antikorların sadece immunglobulin G (Ig-G) değil aynı zamanda Ig-M tipi olabileceğini göstermişlerdir (9).

Tablo 1. Tip II HIT'nin oluşum mekanizması



Heparin ve antiplatelet faktör 4 kompleksi ile birleşen antikorlar, trombositlerden serotonin dahil olmak üzere granül deşarjına yol açarlar. Alfa granüllerde bulunan PF-4'ün salınımı sonucu dolaşımda bulunan PF-4 seviyesi artmaktadır ve damar duvarında bulunan heparin benzeri moleküller (glukozaminoglukonlar) ile kompleks oluştururlar. Böylece antikorlar bu komplekslere yönelirler. Bu olay, antikorların trombus ve emboliye yol açan damar duvarı hasarını açıklamaktadır (11) (Tablo 1).

Tanı

Heparin tedavisi altındayken, sepsis, ilaç nedeni ile gelişen otoimmün trombositopeni gibi trombositopeniye neden olabilecek diğer faktörler ekarte edildikten sonra nedeni belli olmayan trombositopeni ve bu trombositopenini heparin kesimi ile normale dönmesi klinik olarak tanı koydurucudur. Ancak tanının desteklenmesi ve sepsis veya ilaca rağmen HIT düşünüldüğü durumlarda laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bugün laboratuvarında fonksiyonel ve serolojik testler yapılmaktadır. Bu testler agregometri, serotonin release metod testi ve heparinin yol açtığı trombosit aktivasyon (heparin induced platelet activation-HIPA) testidir.

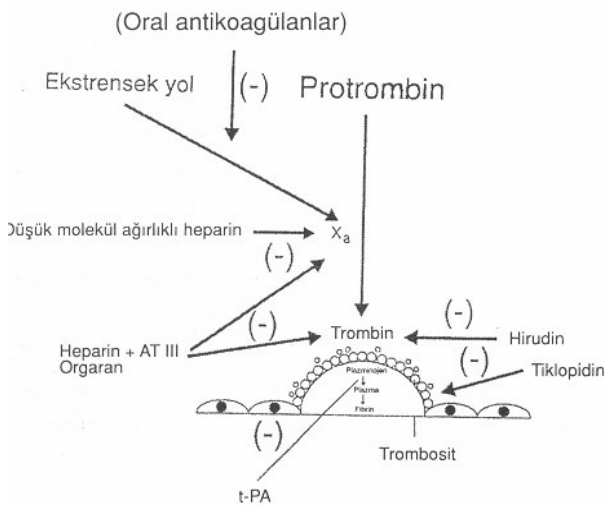
Agregometri testinde sağlıklı vericiden elde edilen trombosit zengin plazma ve hasta serumu heparinle ve tampon bir maddeyle inkube edilir. Eğer heparin varlığında agregasyon oluşup da tampon ile oluşmuyorsa bu testin pozitif olduğunu gösterir. Bu testin spesifitesi yüksektir (%92), ancak insensitiftir (%36) (12). Serotonin release metod testi ile çok spesifik ve sensitiftir (1). Bu testte, sağlıklı vericinin trombositleri radyoaktif serotonin ile işaretlenir sonrada yıkanır. Bu trombositler, düşük konsantrasyonlardaki heparin (0.1 Ü/ml) ve hasta serumu ile biraraya getirilir. Eğer HIT varsa o zaman düşük konsantrasyonlardaki heparinde serotonin trombositlerden ayrılır. Eğer serotonin serbestleşmesi düşük konsantrasyondaki heparinde %20'den fazla ve yüksek konsantrasyondaki heparin varlığında %20'den az ise bu bulgular ile HIT'den bahsedebiliriz. Yani test pozitifdir. Greinacher ve arkadaşları (13) tarafından geliştiril-

len HIPA testinde serotonin release metod testi kadar yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Bu test de sağlıklı bireyin trombositleri ile HIT düşünülen hastanın serumu heparin ile biraraya getirilir ve burada gelişen aglütinasyon ölçülür. Düşük konsantrasyonlardaki heparin ile aglütinasyon olup, tam tersi yüksek konsantrasyonlarda olmaması testin pozitif olduğunu gösterir. Bu test üç-dört saatte yapılır ve serotonin release metod testi ile hemen hemen aynı sensitiviteyi gösterirken radyoaktif işaretli serotonine ihtiyaç göstermeme gibi avantaja sahiptir (5). Biz de vakamızda HIPA testini yaptırarak ve iki ayrı ölçüm de (+++) olarak değerlendirildi. Ayrıca serolojik olarak ELISA testi ile PF-4-Heparin kompleksine karşı gelişen antikorların seviyesi de tespit edilebilir. Bu çok yeni olan metodun sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek olarak görülmektedir (14).

Tedavi

Şüphe halinde heparin tedavisi derhal kesilmelidir. Eğer hasta mutlaka heparin kullanmak durumunda (pulmoner emboli, kalp cerrahisi, hemofiltrat veya hemodialize bağlı hastalar vb gibi), alternatif tedaviler tartışılmalıdır. Ne yazık ki heparine alternatif tedaviler sınırlıdır. Antikoagülasyona devam etme gereğinde, düşük molekül ağırlıklı heparin (15), orgaran (16), hirudin

Tablo 2. Kanama ve pıhtılaşma sistemine etki eden ilaçlar ve bunların bu sistemdeki yerleri



(17) önerilir (Tablo 2). Bu vakada trombositlerdeki düşüşün tespiti üzerine heparin hemen kesildi ve yerine orgaran başlandı, ancak buna rağmen trombositlerdeki düşme devam etti ve $19 \times 10^9/L$ 'ye kadar düştü (Grafik 1). Hastada herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

Bir heparanoid olan orgaran (Org. 10172) heparan, dermatan, kondroitin sülfattan oluşan bir kompleks olup, heparin veya heparin fragmanları içermez. Heparine bağlı antikorlar ile orgaran %10 çapraz reaksiyon gösterirken, düşük molekül ağırlıklı heparin %80 oranında çapraz reaksiyon göstermektedir (16). Orgaran antikoagülan ve antitrombotik etkisiyle yüksek trombus riski olan HIT II vakalarında güvenle kullanılabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin HIT II'nin neden olduğu komplikasyonları önleyememektedir.

Başka bir ilginç alternatif olan hirudin'in etkisi direkt olarak trombinin inaktivasyonudur. Hirudin'in heparin antikorları ile çapraz reaksiyon oluşturmaması gibi bir avantajı vardır ve aktivitesi trombin zamanı, protrombin zamanı ve aPTT ile ölçülebilir. Ayrıca hayvan deneylerinde, hirudin'in dissemine intravasküler koagülopatiyi, arteriyel ve venöz trombusları heparinden daha iyi önlediği gözlenmiştir (17). Hirudin ile ilgili daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tromboembolik komplikasyonlarda ek olarak, aspirin, oral antikoagülanlar, protosiklin analogları, plazmaferezis ve hatta vena kava inferiyor oklüzyonu yapılır (18).

HIT'si olduğu bilinen hastalarda, kateterlerin heparin ile yıkanmaması gerekmektedir. Çünkü bu hastalarda kateterlerden sızan düşük dozlardaki heparin dahi HIT'i tetikleyebilir ve komplikasyonlara neden olabilir (19).

Sonuç

Pekçok hastalıkların tedavi ve profilaksisinde güncelliğini koruyan heparin, kanama, allerjik reaksiyon, osteoporoz ve HIT gibi komplikasyonlara neden olabilir. Hangi dozda olursa olsun heparin uygulanan hastalarda, düzgün aralıklar ile trombosit kontrolleri yapılmalı ve trombosit değerlerindeki düşme karşısında HIT gibi bir komplikasyon gözönüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sheridan D, Carter C, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986; 67, 27-30.
2. Nelson JC, Lerner RG, Goldstein R, Cagin NA. Heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern* 1978; 138, 548-52.
3. Chong BH, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blut* 1989; 58, 53-7.
4. King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984; 100, 535-40.
5. Greinacher A, Mueller-Eckardt C. Diagnostik der Heparin-assoziierten Thrombozytopenie. *Dtsch Med Wschr* 1991; 116, 1479-82.
6. Salzman EW, Roserberg RD, Smith MH, Lindon JN, Farreau I. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980; 65, 64-73.
7. Amiral J, Wolf M, Fischer AM, Boyer-Neumann C, Vissac AM, Meyer D. Pathogenicity of Ig A and or Ig M antibodies to heparin-PF4 coplexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996; 92(4):954-9.
8. Abu-Rahma AF, Boland JP, Witsberder T. Diagnostic and therapeutic strategies of white clot syndrome. *Am J Surg* 1991; 162(2):175-9.
9. Vinsentin BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Rev* 1988; 2, 108-14.
10. Amiral J, Bridey F, Wolf M et al. Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Hamemost* 1995; 73, 21-8.
11. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Eng J Med* 1995; 18, 1374-76.
12. Kelton JG, Sheridan D, Brain H, Powers PJ, Turpie AG, Carter CJ. Clinical usefulness of testing for a heparin-dependent platelet-aggregating factor in patient with suspected heparin-associated thrombocytopenia. *J Lab Clin Med* 1984; 103, 606-12.
13. Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1991; 66, 734-6.
14. Greinacher A, Amiral J, Dummel V, Vissac A, Kiefel V, Mueller-Eckardt C. Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion* 1994; 34, 381-5.
15. Greinacher A, Mueller-Eckardt C. Therapie der Heparin-assoziierten Thrombozytopenie. *Dtsch Med Wschr* 1991; 116, 1483-84.
16. Chong BH, Magnoni HN. Orgaran in Heparin-Induced Thrombocytopenia *Haemostasis* 1992; 22, 85-91.
17. Nand S. Hirudin therapy for heparin-associated thrombocytopenia and deep venous thrombosis. *Am J Haematol* 1993; 43, 310-1.
18. Ortel TL, Gockerman KP, Califf RM, Cann RL, O'Connor C, Metzler DM, Greenberg CS. Parenteral anticoagulation with the heparinoid Lomoparan (Org 10172) in patients with heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 67(3):292-6.
19. Laster JL, Nichols WK, Silver D. Trombocytopenia associated with heparin-coated catheters in patients with heparin associated antiplatelet antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149:2285-87.