

Koroner arter bypass ameliyatı sonrası 'heparinin indüklediği trombositopeni': Olgu sunumu

'Heparin-induced thrombocytopenia' after a coronary artery bypass operation: a case report

Şenol Gülmen,¹ İlker Kiriş,¹ Berit Gökçe Ceylan,² Hüseyin Okutan,¹ Erkan Kuralay¹

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,

²Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta

Heparinin indüklediği trombositopeni (HİT), heparin kullanımı sonrası immünolojik mekanizmalar yoluyla gelişen, arteriyel ve venöz tromboembolizm ile karakterize katastrofik bir komplikasyondur. Bu yazıda HİT'ye bağlı tromboembolik komplikasyonlar gelişen bir olgu sunuldu. Yetmiş beş yaşında erkek hasta, kararsız anjina pectoris ve koroner arter hastalığı tanılarıyla koroner arter bypass ameliyatı için yatırıldı. Ameliyat sonrası trombosit değerlerinde ilerleyici düşme ve beraberinde alt ve üst ekstremitelerde distal bölgelerde tromboembolik görünüm gelişti. Klinik bulgular, trombosit agregasyon testi sonucu ve antikor pozitifliği ile HİT tanısı konuldu. Hasta ameliyat sonrası 11. günde çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Şu anda, kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi alanlarında giderek artan invazif girişimlere bağlı olarak daha fazla heparin kullanılmaktadır. Heparin uygulanan hastalarda, yaşamı tehdit edici nitelikte bir komplikasyon olan HİT'nin akılda tutulması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar sözcükler: Anticoagulant; heparin kaynaklı trombositopeni, açık kalp cerrahisi.

Klinikte heparin kullanımına bağlı trombositopeni (heparin-induced thrombocytopenia [HIT]) tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki farklı şekilde bilinmektedir. Tip 1 HIT heparin uygulaması sonrası ilk 24-72 saat içerisinde akut olarak gelişen, hafif derecede trombositopeni ile seyreden geri dönüşümlü ve immünolojik olmayan bir komplikasyondur. Tip 2 HIT ise immünolojik olarak gelişen, ciddi trombositopeni tablosunun eşlik ettiği, protrombotik özellikte ve yaşamı tehdit eden katastrofik bir tablodur. Sistemik veya lokal olarak verilen heparin dolaşımdaki trombosit faktör-4'e (Platelet Factor-4

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a catastrophic complication which develops via immunological mechanisms following heparin usage and is characterized by arterial and venous thromboembolism. Herein we report a patient in whom thromboembolic complications developed due to HIT. A 75-year-old male patient with a diagnosis of unstable angina pectoris and coronary artery disease was hospitalized for a coronary artery bypass operation. A progressive decrease in the postoperative thrombocyte levels and a thromboembolic appearance in the distal parts of the upper and lower extremities developed concomitantly. Heparin-induced thrombocytopenia was diagnosed by clinical findings, the result of thrombocyte aggregation test, and positive antibodies. The patient died due to multiple-organ failure on the 11th postoperative day. Currently, more heparin is used due to the increasing number of invasive interventions both in cardiology and cardiovascular surgery practice. We think that HIT, a life-threatening complication, should be kept in mind in patients receiving heparin.

Key words: Antikoagülan; heparin induced thrombocytopenia, open heart surgery.

[PF-4]) bağlanarak bir haptent niteliğine bürünür. Bu heparin/PF-4 kompleksine karşı immünglobulin-G (IgG) yanıtı gelişir. Oluşan IgG/heparin/PF-4 kompleksi trombositlerin yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanır ve trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonuna yol açar. Heparin kullanımına bağlı trombositopeni klinik olarak trombosit sayısının %50'den fazla düşmesi, heparin/PF-4 antikorlarının bulunması ve hem arteriyel hem de venöz tromboembolik komplikasyonların gelişmesi ile karakterizedir.^[1-3] Heparin/PF-4 antikorları genelde 4-10 gün arasında pozitif olmaya başlar ancak

Geliş tarihi: 9 Ocak 2008 *Kabul tarihi:* 31 Ocak 2008

Yazışma adresi: Dr. Şenol Gülmen, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 32260 Isparta.

Tel: 0246 - 232 95 05 e-posta: S.gulmen@mynet.com

son 100 günlük dönemde heparine maruz kalan hastalarda tekrar heparine maruz kalındığında ilk 48 saat içerisinde bu antikorların hızla yükselmesiyle birlikte tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Heparin/PF-4 antikorları açık kalp cerrahisi sonrasında %50 hastada saptanabilirken, trombositopeni ve HIT tablosu %1-3 oranında gelişmektedir. Trombositopeni gelişen bu hastaların yaklaşık %50'sinde ise tromboembolik komplikasyonlar gelişir.^[4-6] Bu sayılar ilk bakışta çok yüksek gibi görülmeyebilir fakat ülkemizde yılda ortalama 5000 kalp cerrahisi yapıldığı düşünülürse ortalama 150 yeni HIT olgusu olabileceği ve bunların 75'inde tromboembolik komplikasyon gelişeceği akılda tutulmalıdır. Biz bu yazıda HIT ve HIT'e bağlı tromboembolik komplikasyon gelişen bir olgumuzu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Yetmiş beş yaşında erkek hasta, kararsız anjina ve dört damar koroner arter hastalığı tanısıyla koroner arter bypass grefleme (KABG) ameliyatı için yatırıldı. Ameliyat öncesi rutin laboratuvar testlerinde tüm biyokimyasal ve hematolojik parametreler normal sınırlarda idi. Ameliyat öncesi ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55 olarak saptandı. Olguya kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanılarak dört damara aort KABG (Safen-RCA-Ao, Safen OM1-OM2 Ao Sequential, LİMA-LAD) ameliyatı uygulandı. Ameliyat sonrası 2. gün olguda karın ağrısı, karında distansiyon ve hassasiyet gelişti. Sonrasında bilinç bulanıklığı nedeniyle olgu tekrar entübe edildi. Ameliyat sonrası 5. gün laboratuvar sonuçlarında trombosit 37.000, fibrinojen 0.9, D-dimer 789 olarak saptandı. Renal ve hepatik enzim değerlerinde hızlı yükselme saptanan olguya iki kez hemodiyaliz uygulandı. Trombosit değerlerinde progresif düşme ile birlikte hem alt hem de üst ekstremitelerde distal bölgelerde tromboembolik görünüm ile uyumlu klinik tablo gelişti (Şekil 1). Heparin kullanımına bağlı trombositopeni ön tanısı ile yapılan trombosit agregasyon testi pozitif sonuçlandı. Heparin/PF-4 antikorları pozitif bulunan ve serotonin salınım testi yapılamadığı halde HIT tanısı konulan olguda ayrıca fonksiyonel pozitif trombosit agregasyon testi sonucunda HIT tanısı doğrulandı. Olgu ameliyat sonrası 11. günde kardiyak arrest ve çoklu organ yetmezliği sonucu kaybedildi.

TARTIŞMA

Heparin kullanımına bağlı trombositopeni 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.^[6] İlk laboratuvar bulgusu trombositopeni olan ve kesin tanı için ileri laboratuvar

incelemelerine gereksinim duyulan bu tablo için tanıda genellikle geç kalınmaktadır. Bazı HIT olgularında bariz bir trombositopeni olmadan da tromboembolik komplikasyonlar görülebilir. Genelde HIT tanısının konulması ortalama 8.5±8 gün sürebilmektedir. Bu açıdan tanıda gecikme hızla tedaviye geçilmesinin önünde ciddi bir engeldir. Çok değişkenli analizlerde HIT gelişmesi için ameliyat öncesi koroner girişimlerin olması önemli bir öngörücü olarak gösterilmektedir.^[5,6] Günümüzde cerrahi planlanan olguların büyük kısmında ameliyat öncesi dönemde kardiyolojik girişim yapıldığı bilinmektedir ve bu hastalar ameliyat öncesi son 100 gün içerisinde heparine maruz kalabilmektedir. Ameliyat öncesi dönemde koroner girişim yapılan hastalarda, ameliyat sonrası dönemde yaklaşık iki kat daha fazla HIT gelişebilmektedir.^[5] Bilindiği gibi HIT 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 HIT tablosu gelişebilmektedir. 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. Klinik şüphe ve bulgulara ek olarak trombosit agregasyon ya da serotonin salınım testinden herhangi birinin pozitif olması tanıda doğrulayıcıdır. Ancak bu testlerin negatif olması durumunda antikor saptamak amacıyla yapılan ELISA testi de negatif saptanabilir. Bu nedenle antikor titrasyonu sınırdaki kişilerde testin ardışık olarak tekrarlanması önerilmektedir. Bizim olgumuzda da HIT tanısı hem antikor pozitifliği saptanarak hem de fonksiyonel trombosit agregasyon testi ile konuldu.



Şekil 1. Üst ekstremitelerde dijital mikroemboli görünümü.

Klinik tanının konması ile birlikte tedavide ilk yapılması gereken ve tedavinin en önemli basamağını oluşturan heparinin kesilmesidir. 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. Danaproid ve ancrod gibi non-trombin inhibitörleri ve hirudin, lepirudin argatroban gibi direkt trombin inhibitörleri ilk akla gelmesi gereken ilaçlardır. Ancak özellikle HIT tanısı olan olgularda en uygun tedavi planlaması ve erken tanıya rağmen %20-30 oranında klinik mortalite, %10 oranında da ekstremitte iskemisi gerçekleşmektedir.^[6] Biz de olgumuzu ameliyat sonrası 11. günde kaybettik.

Sonuç olarak, heparin kullanımına bağlı trombositopeni, özellikle de immün aracılı trombositopeni ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Gerek kardiyoloji gerekse de kardiovasküler cerrahi alanında artan girişimlere paralel olarak heparinin kullanımı da artmaktadır. Heparin kullanımı ve sonucunda gelişebilecek HIT gibi komplikasyonların tanınması ve gelişiminin önlenmesi için daha dikkatli olunması gerektiği düşüncesindeyiz. Heparin kullanımına bağlı trombositopeni tablosundaki hastalarda sodyum varfarin kullanımını ile tromboembolik komplikasyonların artabileceği akılda tutulmalıdır. Varfarin ile direkt trombin inhibitörleri önce beraber kullanılmalı, yaklaşık iki-üç gün sonra da sadece varfarin kullanılmalıdır. Danaproid, bivalürdin gibi direkt trombin inhibitörlerinin ülkemiz-

de bulunmamasının yüksek mortalite ile seyreden HIT olgularının tedavisinde ciddi bir eksiklik olduğu ve bu nedenle yüksek mortalite oranlarının kaçınılmaz olduğu düşüncesindeyiz.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:311S-337S.
2. Warkentin TE. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. Thromb Res 2003;110:73-82.
3. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol 2003;121:535-55.
4. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2003;76:2121-31.
5. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2001;344:1286-92.
6. Pappalardo F, Crescenzi G, Franco A, Zangrillo A. Early heparin-induced thrombocytopenia (HIT) after cardiac surgery. Eur J Anaesthesiol 2006;23:806-8.