

Heparine bağlı trombositopeni öyküsü olan bir hastada tekrar ameliyat

Reoperation of a patient with the history of heparin-induced thrombocytopenia

Levent Çetin, Ayşegül Kunt, Aslıhan Küçüker, Ozan Karakişi, Mete Hıdıroğlu, Erol Şener

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Heparine bağlı trombositopeni (HIT) olan ve açık kalp ameliyatı yapılması planlanan hastalar kalp cerrahisi ekibi için özel bir sorun oluşturur. Günümüzde kardiyopulmoner baypas ameliyatı alacak hastalarda antikoagülasyon için heparin altın standarttır. Kardiyopulmoner baypas kullanımı gerekli olan ve HIT olan hastalarda antikoagülan ajanlar ile çeşitli alternatif tedavi yaklaşımları da mevcuttur. Bu yazıda mitral protez kapağı olup, geçmişinde HIT öyküsü olan, tekrar ameliyat ile aort ve triküspit kapak replasmanı yapılan 52 yaşında bir erkek hasta, literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar sözcükler: Antikoagülan tedavi; kardiyopulmoner baypas; kalp kapağı, tekrar ameliyat.

Patients who have heparin-induced thrombocytopenia (HIT) undergoing open heart surgery pose a particular problem to the cardiac surgery team. Heparin is the gold standard for anticoagulation for the patients who are scheduled to undergo cardiopulmonary bypass. Several management approaches with alternative anticoagulant agents are available for the patients with HIT requiring cardiopulmonary bypass. In this article, we present a 52-year-old male patient with mitral valve prosthesis with a history of HIT undergoing reoperation and aortic and tricuspid valve replacement in the light of literature review.

Key words: Anticoagulant therapy; cardiopulmonary bypass; heart valve; reoperation.

Kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında antikoagülan olarak heparin, hızlı etkisi, güvenilir etkinliği ve etkisinin kolay geri döndürülebilmesi nedeniyle hala altın standarttır. Trombositopeni, heparin tedavisinin bilinen bir yan etkisidir. Heparine bağlı trombositopeni (heparin-induced trombositopeni; HIT) çok ağır seyredilebilen immünolojik bir reaksiyondur. Ekstremitte iskemisi, miyokard infarktüsü, inme (stroke), pulmoner emboli ve ölüm gibi ciddi tromboembolik komplikasyonlarla ilişkilidir.^[1] Kalp cerrahisi hastalarında HIT, %1.9 gibi yüksek insidanslarda görülebilir. Heparinin her formu, önemsiz dozları bile, örneğin heparin yıkama mayileri veya heparin kaplı kateterler veya KPB hatları, bu sendromu tetikleyebilir.^[2] Bu nedenle akut HIT olan ve kalp kateterizasyonu veya kalp cerrahisi yapılması gereken hastalarda hirudin, bivalirudin, danaparoid, argatroban, lepirudin, tirofiban gibi alternatif antiko-

agülan ajanlar önerilmiştir. Aynı şekilde, HIT öyküsü olan hastalarda da kalp cerrahisi öncesinde daha titiz bir yaklaşım gereklidir.

OLGU SUNUMU

Yirmi iki yıl önce mitral darlığı nedeni ile mitral kapak replasmanı (31#medtronic monoleaflet mekanik kapak) yapılmış olan 52 yaşındaki erkek hasta nefes darlığı ve bacaklarda şişlik yakınması ile bir dış merkezde doktora başvurmuş. Aort darlığı ve triküspit yetmezliği saptanan hastaya ameliyat önerilmiş, ancak trombosit düşüklüğü saptandığı için ileri inceleme ve tedavi amacıyla merkezimize gönderilmiştir.

Hastanın fizik muayenesinde sağ kalp yetmezliği bulguları hakimdi. Her iki tarafta boyun ven dolgunluğu, akciğerlerde iki taraflı solunum seslerinde



kabalaşma ve akciğer bazalarında kreptan raller mevcuttu. Dinlemekle aritmik kalp sesleri, mekanik kapak sesi ve aort ve triküspit odakta 2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Hastada 7-8 cm hepatomegali palpe ediliyordu. Pretibial ödem +++ idi. Fonksiyonel kapasitesi III idi.

Hastanın öyküsünden 10 yıl önce trombosit düşüklüğü gelişmesi nedeniyle mekanik kapağa bağlı hemoliz olabileceği düşünüldüğü, bu dönemde ürtiker geliştiği için tedavi amacı ile verilen steroid sonrası trombositlerde yükselme gözlemlendiği, bu nedenle idiyopatik trombositopenik purpuradan (ITP) şüphelenildiği öğrenildi. Bu dönemde hastanın heparin veya türevleri ile karşılaşma öyküsü olmadığı, dört yıl öncesinde diş çekimi için kumadin kesilip düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisine geçildiği ve hastanın 45 gün DMAH tedavisi aldığı, bu tedavi sonucunda trombosit sayısının 50 K/uL değerlerine kadar düştüğü, HIT antikor çalışıldığı ve (+) olarak tespit edildiği öğrenildi. İki ay önce yakınmaları nedeniyle hastaneye yatırılan hasta daha sonra hastanemize yönlendirilmişti.

Hastanın yatış inceleme sonucu; trombosit 130 K/uL, hemoglobin 13.5 g/dL, hematokrit %40.7, beyaz küre 7.8 K/uL, sodyum 133 mmol/L, total bilirubin 2.4 mg/dL, direk bilirubin 0.9 mg/dL, albumin 3.1g/dL, kalsiyum 7.7 mg/dL ve LDH 292 U/L olarak bildirildi, diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Hastaya yetmezlik tedavisi için diüretik başlandı, ancak takiplerinde Na değerleri 123 mmol/L'ye kadar düştüğü için Nefroloji Kliniği ile birlikte değerlendirilerek çok yakın takip edildi. Heparine bağlı trombositopeni antikor test sonucu negatif olarak bildirildi (Heparin-PF4 Ab <20, Mayo Clinic Labs, USA).

Hastanın transtorasik ekokardiyografisinde EF: %65, sol ventrikül end diastolik çap 52, sol ventrikül end sistolik çap 44 mm, LA: 67 mm, RA: 72x86 mm, mitral pozisyonda fonksiyone protez metal kapak, eser -1 MY, ileri TY, ciddi aort darlığı (gradiyent 81/52 mmHg) olarak ölçüldü. 2006'da yapılmış olan koroner anjiyografide sol ön inen arter plaklı, sirkümfleks (Cx) normal, sağ koroner arter plaklı idi, yeni anjiyografiye gerek görülmedi.

Hasta hepatomegali nedeni ile kardiyak siroz açısından gastroenteroloji kliniğine danışıldı. Batın ultrasonografi (USG) yapıldı. Kardiyak siroz düşünülmeyen hastaya ameliyat için olur verildi. Hasta Hematoloji kliniğine immün trombositopenik purpura (ITP) ön tanısı ve HIT açısından danışıldı. İmmün trombositopenik purpura düşünülmedi. Heparin yerine hirudin verilmesi önerildi. Ancak HIT öyküsü eski olduğu ve yeni çalışılan antikor negatif geldiği için kliniğimizce heparinle ameliyat edilmesine karar verildi. Ancak hastaya ameliyat öncesi servis takibinde kesinlikle heparin

veya DMAH verilmedi. Hasta ameliyata alınıp KPB için bolus doz ile heparinize edilinceye kadar heparinle karşılaşmadı.

Hastaya tekrar ameliyat ile aort kapak replasmanı (19#SJM-reagent) + triküspit kapak replasmanı (29#SJM biyoprotez kapak ile) ameliyatı yapıldı. Genel anestezi altında femoral arter ve ven bulunarak vasküler teyplerle dönüldü. Hastanın başlangıç aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (APZ) değeri 270 saniye saptanarak 3 mg/kg (hasta 52 kg) dozda bolus heparin yapıldı. Femoral artere 7 mm polytetrafluoroethylene (PTFE) greft uç-yan olarak anastomoz edildi. Femoral arter ve ven kanüle edilerek KPB'ye girildi. Ardından tekrar ameliyat testeresi ile sternum eski insizyon hattından açıldı. Ameliyat esnasında kontrol APZ değeri 450 olarak bildirildi, 1 cc ek doz heparin eklendi, sonrasında APZ değerleri 700 sn üzerinde seyretti. Superior vena kavaya 28 F kanül yerleştirilerek çift venöz kanülle perfüzyona geçildi ve kros klemp kondu. Retrograd kardiyopleji sonrası aortotomi yapıldı. Koroner ostiumlardan selektif antegrad kardiyopleji ile devam edilerek kardiyak arrest sağlandı. Aort kapak ileri derecede darlık gösteriyordu, tamire uygun olmadığı için rezeke edilerek çıkartıldı. Plejitli tek tek U dikişlerle 19#SJM Regent mekanik kapakla nonkoroner kusp dıştan Teflon stripe desteklenerek replase edildi. Aortotomi kapatıldı. Kros klemp kaldırıldı. Atan kalpte perfüzyonda sağ atriyum açıldı. Triküspit kapak ileri derecede yetmezlik gösteriyordu, tamire uygun değildi. Tek tek plejitli U dikişlerle 29#SJM biyoprotez kapak ile replase edildi. Sağ atriyum kapatıldı. Kardiyopulmoner baypas sorunsuz bir şekilde sonlandırıldı. Hasta 200 mg protamin ile nötralize edildi. Kontrol APZ değeri 153 sn ölçüldü. Dekanülasyon ve kanama kontrolü sonrası hasta kapatıldı. Hasta (+) inotropik destek ile yoğun bakıma alındı. Yoğun bakımda herhangi bir sorun olmadı.

Hastanın ameliyat sonrası trombosit sayısı çıkışında 131 K/uL idi, servis takiplerinde düşme olmadı. Hepatomegalisi geriledi, pretibial ödemi azaldı. Hasta ameliyat sonrası 21. gününde taburcu edildi, taburculuğundaki trombosit sayısı 250 K/uL idi.

Hastanın ameliyat sonrası 1. ay kontrolünde herhangi bir yakınması yoktu, muayenesinde kapak sesleri mekanik, solunum sesleri doğal, karaciğer kot altında 3 cm palpabl, pretibial ödem yok ve trombosit sayısı 158 K/uL idi.

TARTIŞMA

Kardiyopulmoner baypas sırasında antikoagülasyon zorunludur ve günümüzde heparin kalp cerrahisinde rutin olarak kullanılan antikoagülan ajandır. Hızlı

monitörizasyon, kısa yarı ömür, etkisinin kolay geri döndürülebilmesi nedenleriyle kolay kullanılabilirliği ve fiyatının düşük olması, heparini KPB için temel antikoagülan ilaç yapmıştır. Heparin, etkisini antitrombin III'e bağlanıp indirekt olarak trombinin inhibe ederek gösterir. Trombositopeni, sık görülen yan etkilerinden biridir. Kardiyopulmoner baypas sırasında çok yüksek doz heparin verildiği ve çok sayıda trombosit aktive olduğu için, kalp cerrahisinde, heparine bağlı gelişen trombositopeni ayrı bir öneme sahiptir.

Heparine bağlı trombositopeni iki şekilde oluşabilmektedir.

Tip 1 trombositopeni; heparin uygulanmasından sonraki ilk 24-72 saat içerisinde oluşmaktadır. Geçici ve hafif bir trombositopeni ($>100 \times 10^9/l$) görülür ve belirgin klinik bulgu gözlenmez. Bu tablo geri dönüşlü olup heparinin kesilmesini gerektirmez. Tip 2 trombositopeni; HIT/T (heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis) veya beyaz pıhtı sendromu olarak da adlandırılmaktadır. İmmünolojik kökenli bir reaksiyon olup belirgin trombositopeni ($<100 \times 10^9/l$) görülür, daha geç ortaya çıkar ve daha uzun sürer. Sadece azalmış trombosit sayısı ile (HIT) seyredebileceği gibi, tromboembolik olaylarla ilişkili de olabilir (HIT/T). Tedaviye rağmen hayatı tehdit eden komplikasyonlarla sonuçlanabilir.^[3] HIT/T tanısı azalmış trombosit sayısı (sıklıkla $<100 \times 10^9/l$ altına düşer), varsa klinik semptomlar ve laboratuvarında HIT antikorlarının gösterilmesi ile konulur. Tanıdan emin olduğunda, laboratuvar desteği beklenmeden heparin kesilmelidir.

Kardiyopulmoner baypas ameliyatı sırasında verilen heparin belirgin olarak immünojeniktir ve postkardiyak hastaların %25-50'sinde 5-10 gün içerisinde heparine karşı antikorlar gelişir. Eğer heparin ameliyat sonrası ilk haftadan sonra devam ederse bu hastalarda HIT riski %1-3'tür.^[4] Medikal hastalarda heparin sonrası trombositopeni insidansı ise yaklaşık %0.5, HIT/T insidansı ise %0.25'tir.^[5]

Heparin, dolaşımdaki platelet faktör 4 (PF4)'e bağlanır ve heparin-PF4 kompleksleri oluşur. Heparin-PF4 kompleksleri bazı insanlarda antijenik özellik kazanır. Bu komplekslere karşı, heparin verilmesini takiben 5-15 gün içerisinde immünooglobulin G (IgG) antikorları oluşur. Platelet faktör 4 heparin IgG kompleksleri intravasküler platelet aktivasyonunu ve agregasyonunu tetikleyerek trombin oluşumunu artırır. Bu antikorlar heparin kesildikten sonra 3-6 ay dolaşımda kalır.^[5,6]

Kalp cerrahisi sırasında hemodilüsyon ve trombosit tüketimine sekonder trombositopeni görülebilir, sıklıkla ameliyat sonrası 2-3. günde en düşük seviyede

gözlenir (%40-60 düşme) ve takiben artarak yaklaşık bir ay içerisinde ameliyat öncesi değerlerine ulaşır. Kardiyopulmoner baypas sırasında verilen heparin, ameliyat sonrası 5. güne kadar klinik olarak önemli seviyelerde HIT antikor oluşumuna neden olmadığı için ameliyat sonrası ilk dört günde görülen trombositopeni nadiren HIT'ye bağlıdır. Kalp cerrahisinden 5-10 gün sonra veya son 100 gün içerisinde heparin almış bir hastaya tekrar heparin başlandığında düşmeye başlayan trombosit sayısı kuvvetle HIT'yi düşündürmelidir.^[4] Heparin başlandıktan sonraki en yüksek trombosit değerinin %50'sinden fazla düşme olması ve trombosit sayısının $<100 \times 10^9/l$ olması da akla HIT'yi getirmelidir.^[3,6]

Heparine bağlı trombositopeni antikorları geçicidir ve sıklıkla 100 gün içerisinde ölçülemeyen seviyelere düşmektedir. Halen dolaşımda IgG anti-H-PF4 antikorları olan hastalara heparin verilmesi tehlike oluşturur. Bu nedenle elektif kardiyak cerrahi gereken hastalarda enzim immünoassay ile dolaşımda antikorların olmadığı gösterilmelidir. Çalışmalar, daha önce HIT öyküsü olan ve heparin verilen hastalarda HIT antikor oluşumunun daha çabuk veya daha sık olmadığını, yani HIT antijenlerine karşı anamnestik (immün hafıza) yanıt olmadığını göstermiştir. Bu nedenle daha önce HIT öyküsü olan ve dolaşımda HIT antikor olmayan hastalarda KPB sırasında antikoagülasyon için heparin önerilmiştir.^[4,5] Bizim olgumuzda da HIT öyküsü vardı ve heparinle yapılan kapak replasmanı ameliyatında bir sorunla karşılaşmadı. Önemli bir nokta, bu hastalarda tekrar girişim gerektiğinde, tekrar antikor oluşumunu engellemek amacıyla ameliyat öncesi dönemde heparinden kesinlikle sakınılması gerektiğidir. Bu hastaların heparinle yeniden karşılaşmalarının, ilk olarak kanülasyon öncesi verilen bolus doz heparin olması koşuluyla, bu hastalarda heparin ile cerrahi yapılabilir.^[5]

Akut veya subakut HIT olan hastalarda, acil kalp cerrahisi gerektiğinde heparin kullanılmayacağı için alternatif antikoagülan ajanlar önerilmiştir. Ancak, HIT olan ve kalp cerrahisi, özellikle de KPB'ye girmesi gereken hastalarda, ameliyat sırası antikoagülasyon için onay almış alternatif bir ajan yoktur. Bivalirudin, hirudin (lepirudin) ve argatroban gibi direkt trombin inhibitörleri veya danaproid gibi non-trombin inhibitörleri kalp cerrahisi için önerilen alternatif antikoagülan ajanlardır.^[1,3-5] Literatürde KPB sırasında bu ilaçların kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^[1,3,4]

Kalp cerrahisinde oldukça sık kullanılan heparinin çok ağır seyredilen bu yan etkisi akılda tutulmalıdır ve kalp cerrahisi öncesinde heparin kullanım öyküsü olan hastalarda ameliyat öncesi değerlendirmede göz önüne alınmalıdır.

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. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL 2nd, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007;83:572-7.
2. Follis F, Schmidt CA. Cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2173-81.
3. Gurbuz AT, Elliott WG, Zia AA. Heparin-induced thrombocytopenia in the cardiovascular patient: diagnostic and treatment guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:138-49.
4. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2121-31.
5. Hammon JW. Extracorporeal circulation: The response of humoral and cellular elements of blood to extracorporeal circulation. In: Cohn LH, editor. *Cardiac surgery in the adult*. Chapter 12B. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 370-89.
6. Thielmann M, Bunschowski M, Tossios P, Selleng S, Marggraf G, Greinacher A, et al. Perioperative thrombocytopenia in cardiac surgical patients - incidence of heparin-induced thrombocytopenia, morbidities and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1391-5.