

Kalp ameliyatı esnasında beklenmeyen tromboz durumu: Heparinin indüklediği trombositopeni

An unexpected thrombosis during cardiac surgery: heparin-induced thrombocytopenia

Macit Bitargil, Hamit Serdar Başbuğ, Hakan Göçer, Yalçın Günerhan

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Heparinin indüklediği trombositopeni nadir görülen ve ölümcül olarak seyredebilen bir durumdur. Trombosit faktör 4-heparin kompleksine karşı immüno globulin G reaksiyonu oluşması, sistemik dolaşımdaki trombosit sayısında ciddi düşüşe ve serbest yüzen pıhtı komplekslerinin oluşmasına neden olur. Zaman, trombosit sayımı, tromboembolik komplikasyonlar ve trombositopeniyi açıklayacak başka durumların olmaması tanıda önemlidir. Akım sitometrisi, trombosit agregasyon testi, serotonin salınım testi gibi birtakım testler de tanıda yardımcıdır. Heparinin indüklediği trombositopeni yüksekliğinden şüphelenildiği anda, heparin uygulamasının kesilmesi ve fondaparinux tarzı ilaçların başlanması medikal tedavide önemli yere sahiptir. Bu yazıda koroner arter baypas greftleme ameliyatının kardiyopulmoner baypas sürecinde beklenmeyen tromboz tablosuyla başlayan, heparinin indüklediği trombositopeni tablosu ile uyumlu 65 yaşındaki kadın hastanın başarılı tedavisi sunuldu.

Anahtar sözcükler: Kalp cerrahisi; heparin kaynaklı trombositopeni; tromboz.

Aktive trombositlerin alfa granüllerinden salınan trombosit faktör-4, heparine karşı yüksek afiniteye sahiptir. Fizyolojik olarak damarın endotel yel yüzündeki heparin benzeri molekülleri nötralize ederek lokal antitrombin III etkisini engeller ve koagülasyona yardımcı olur.^[1] Vücudun heparin maruziyeti sonrası trombosit faktör-4 ve heparinden oluşan komplekse karşı antikor üretmesi, bu antikorların bu komplekse saldırarak trombositleri aktive etmesi, böylece trombosit sayısının dramatik şekilde azalması ve kanda serbest pıhtıların oluşması sonucu heparinin indüklediği trom-

boz (HİT) tablosu ortaya çıkar. Kalp cerrahisi sonrasında %1.9 oranında HİT görülebilir. İki tip HİT vardır. Yukarıdaki mekanizma aslında tip 2 için geçerlidir. Tip 1 daha iyi seyirli olup immün kaynaklı değildir. Trombosit sayısında hafif bir düşüklük vardır ve heparin infüzyonu devam etse dahi trombosit sayısı zamanla normale döner. Tip 2 ise nadir görülür fakat immün kaynaklı ve tehlikelidir. Tip 2’de genellikle trombosit sayısı 100.000’in altına düşer, %53 kanama, %44 tromboemboli, %33 ölüm görülür.^[2,3] Heparinin indüklediği trombositopeni nadir görülse de kalp cerrahilerinin korkulu

Keywords: Cardiac surgery; heparin induced thrombocytopenia; thrombosis.

bositopeni (HİT) tablosu ortaya çıkar. Kalp cerrahisi sonrasında %1.9 oranında HİT görülebilir. İki tip HİT vardır. Yukarıdaki mekanizma aslında tip 2 için geçerlidir. Tip 1 daha iyi seyirli olup immün kaynaklı değildir. Trombosit sayısında hafif bir düşüklük vardır ve heparin infüzyonu devam etse dahi trombosit sayısı zamanla normale döner. Tip 2 ise nadir görülür fakat immün kaynaklı ve tehlikelidir. Tip 2’de genellikle trombosit sayısı 100.000’in altına düşer, %53 kanama, %44 tromboemboli, %33 ölüm görülür.^[2,3] Heparinin indüklediği trombositopeni nadir görülse de kalp cerrahilerinin korkulu



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2014.9542
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 26 Kasım 2013 *Kabul tarihi:* 27 Şubat 2014

Yazışma adresi: Dr. Macit Bitargil, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, 36200 Kars, Türkiye.

Tel: 0532 - 656 40 80 e-posta: mctbtr@hotmail.com

riyasıdır. Bu yazıda 65 yaşındaki kadın hastada açık kalp cerrahisi sonrası görülen tip 2 HİT tablosu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü nedeni ile kardiyoloji servisine başvuran, koroner stent öyküsü olan, 65 yaşında kadın hastaya yapılan koroner anjiyografi sonucunda üç damar [sol ön inen arter (LAD), sirkumleks (Cx), sol radial arter (OM1) sağ koroner arter (RCA)] koroner arter hastalığı tespit edildi ve koroner arter baypas greftleme (KABG) ameliyatı önerildi. Hasta ameliyat edilmek üzere servise yatırıldı. Fizik muayene bulguları normaldi. Hastada hipertansiyon, obezite ve diyabetes mellitus vardı. Ameliyat öncesi trombosit sayımı: $360.000/\text{mm}^3$ idi. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45 ölçüldü, kapak patolojisi saptanmadı. Göğüs ağrıları olması nedeni ile hasta acil olarak ameliyata alındı.

Genel anestezi altında median sternotomi sonrası sol internal mammaryan arter (sol İMA) ve safen greftler hazırlandı. Hastaya 300 IU/kg heparin yapıldı. Aortik arteriyel, sağ atriyumdan venöz kanülasyon yapıldı. Perfüzyona girildi. Perfüzyona girildiğinde aktive pıhtılaşma zamanı (APZ) 500 sn. üzerinde olduğu halde ani olarak pompa hatlarında trombüs oluştu ve pompayı tıkadı. Hastada bunun üzerine kardiyak arrest gelişti. Membran filtresi hazırlanana kadar pompa hatları kleplendi, elle kalp masajı yapıldı, Santral kateterden sıvı resusitasyonuna başlandı, APZ cihazının bozuk olabileceği düşünülerek ek doz heparin yapıldı, APZ tekrar kontrol edildi, membran filtresi hazır olduğunda tekrar perfüzyona girildi. Sol İMA-LAD, Aort-safen-CxOM1, Aort-safen-RCA anastomozları yapıldı. Hasta ameliyat sonrası stabil olarak yoğun bakım ünitesine alındı. Ameliyat öncesi dönemde plavix kullanma öyküsü bulunan hasta, ameliyat sonrası dönemde ilk dört saat içerisinde 1500 ml. drenağı olması üzerine revizyona alındı ancak aktif kanama odağı bulunamadı.

Hastanın yoğun bakım takiplerinde ameliyat sonrası ilk 24 saatte trombosit sayısı tedrici olarak 62.000, 45.000 ve $31.000/\text{mm}^3$ seviyelerine kadar geriledi. Hastanın genel durumu bozularak düşük kalp debisi sendromuna bağlı olarak inotropik desteğe gereksinimi oldu. Ekstremitelerinde genel dolaşım bozukluğuna bağlı siyanoz tablosu gelişti. Hastaya tromboferez takviyesi yapılarak trombosit sayısı $105.000/\text{mm}^3$ seviyelerine kadar çıkartıldı fakat sonrasında saatler içerisinde bu seviye sırası ile tekrardan $88.000/\text{mm}^3$ 'e ve $64.000/\text{mm}^3$ 'e kadar düştü. Perfüzyon esnasında ani gelişen tromboz olayı ve trombofereze rağmen düzelmeyen trombositopeni olması sonucu HİT tablosundan

şüphelenildi. Bu şüphe sonrası tromboferez takviyesi yapılmasından vazgeçildi. Hastanın damar yolunu yıkanan sıvıdaki heparin dahil bütün heparin ve antiagregan tedavi kesildi. Hastaya fondaparinux başlandı. Hastanın genel durumu günler içerisinde düzeldi. Bu tedavi ile hastanın trombosit değerleri günler içerisinde sırası ile 118.000, 153.000, 221.000, $277.000/\text{mm}^3$ seviyelerine dönerek normaleşti. Hasta ameliyat sonrası 15. günde durumu stabil olarak taburcu edildi. Ayrıca klinik HİT bulgularının yanında laboratuvar testleri ile tanıyı pekiştirmek için trombosit agregasyon testi yapıldı. Test sonucu pozitif bulundu.

TARTIŞMA

Hastalığın ilk belirtisi genellikle heparin maruziyetinden 5-10 gün sonra trombosit sayısında ≥ 50 oranında görülen düşüştür. Fakat geçmiş üç ay içerisinde heparin kullanım öyküsü mevcut ise o zaman bu tablo ilk 24 saat içerisinde de ortaya çıkabilir.^[4] Bu olguda da son üç ay içerisinde heparin kullanım öyküsü vardı (olguya ameliyattan iki gün önce anjiyografi işlemi ve iki ay önce de anjiyografi eşliğinde koroner stent implantasyonu işlemi uygulanmıştı) ve trombosit sayısı ilk 24 saat içerisinde $360.000/\text{mm}^3$ seviyelerinden $31.000/\text{mm}^3$ seviyelerine kadar geriledi. Kalp cerrahisi söz konusu olduğunda bu durum kafa karıştırıcı olabilir çünkü açık kalp cerrahisi sonrası trombosit sayısındaki düşüklük derecesi %50 seviyelerine kadar normal olarak kabul edilmektedir. Fakat ameliyat sonrasında ikinci, agresif ve devam eden trombosit düşüklüğü bize HİT'i düşündürmelidir. Zaman ve trombosit düşüklüğünün yanı sıra tromboembolik bulgular da tanı koymada önemlidir. Hastaların %50'sinde tromboembolik hadise gelişebilmektedir. Venöz hadise kendini derin ven trombozu (DVT) ya da pulmoner emboli şeklinde gösterebilir, arteriyel hadisede ise akut ekstremitte iskemisi, inme, miyokard enfarktüsü şeklinde kendini gösterebilir. Bunların dışında cilt nekrozları ya da sistemik yanıtlar da (ateş, taşikardi, solunum güçlüğü, kardiyak arrest) görülebilir.^[4,5] Bu olguda DVT, cilt nekrozu veya akut ekstremitte iskemisi yoktu. Fakat yaygın dolaşım bozukluğuna bağlı ekstremitelerde yaklaşık bir gün süren soğukluk, solukluk ve yer yer siyanozlar vardı. Bu olgu için yapılan literatür taramasında daha önceden HİT'li olguda ameliyat esnasında heparin sonrası perfüzyon pompasının ani tıkanma durumunun bildirildiği bir makaleye rastlanmadı. Bu durum muhtemelen APZ cihazının bozuk olması ya da yanlış heparin dozu uygulaması sonrası da görülebilirdi. Fakat her iki olasılık da tekrar gözden geçirilerek dışlandı. Trombüs oluşumundan sonra ilk anda APZ cihazı ya da ölçümü ile ilgili bir sorun olabileceği akla geldiğinden hastaya ek doz 0.5 ml (2500 IU)

Tablo 1. Heparinin indüklediği trombositopeni için 4T puanlama sistemi^[6]

	2 puan	1 puan	0 puan
Trombositopeni	>%50 düşüş >20.000 düşüş	%30-50 düşüş 10-19.000 düşüş	<%30 düşüş <10.000 düşüş
Zamanlama	5-10 gün içinde Bir gün içinde (son 30 günde heparin maruziyeti mevcut)	10 günden sonra	Dört gün içinde (önceden heparin maruziyeti yok)
Tromboz durumu	Tanısı konmuş yeni tromboz cilt nekrozları veya akut sistemik reaksiyon	Cilt lezyonları tanısı kesin olmayan şüpheli tromboz	Yok
Tromboz eğilim durumu	Yok	Şüpheli	Var

0-3 Puan: Düşük olasılık; 4-5 Puan: Orta olasılık; 6-8 Puan: Yüksek olasılık.

heparin uygulandı. Ek doz heparin sonrası aynı reaksiyon gözlenmedi fakat bu miktar perfüzyona girmeden önce yapılan dozun sekizde biri olduğu için bu tıkanıklık durumunun yüksek doz heparin maruziyeti ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde HİT ile ilgili özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek testler mevcut olsa da bu testlerin erişilebilirliğinin düşük olması ve acil durumlar için tanı koyma süresinin uzun olması nedeniyle HİT tanısı, öncelikle klinik şüphe ve klinik tablo ile konulmaktadır. Burada 4T skorumu göre alınan puanın önemi vardır. Bu sisteme göre bu olgu 7 puan olup klinik olarak “yüksek olasılıkla HİT” sınıfına girmektedir (Tablo 1).^[6] Heparinin indüklediği trombositopeni için laboratuvar şartlarında tanı koyabilmek açısından kullanılan en spesifik üç test; serotonin salınım testi, ELİSA ve trombosit agregasyon testleridir. Bunlardan ELİSA'nın duyarlılığı %91-97, özgüllüğü 74-86, serotonin salınım testinin duyarlılığı ve özgüllüğü %95'ten fazladır. Trombosit agregasyon testinin özgüllüğü %80, duyarlılığı ise %90'dan fazladır.^[7] İlk iki test kesin tanı koymada daha etkili iken bu testlerin Türkiye şartlarında erişilebilirliği düşüktür. Trombosit agregasyon testi ise daha kolay erişilebilir bir testtir. Burada klinik olarak konulan tanı laboratuvar testleri ile desteklenmek istendi. Bunun için Kars bölgesindeki şartlarda erişilebilen trombosit agregasyon testi yapıldı. Test sonucu pozitif olarak tespit edildi. Tedavide HİT'den şüphelenildiği anda heparinin kesilmesi önerilmektedir.^[4,8] Trombosit sayısı düşük olsa bile tromboferez replasmanı tromboembolik hadiseyi artıracığından önerilmemektedir.^[8] Seçilecek ilaç hem trombozdan korumalı hem de trombosit sayısını daha fazla düşürmemelidir. Non-trombin inhibitörlerden ancrod ve danaparoid, direkt trombin inhibitörlerinden hirudin, lepirudin, argatroban,

faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux tedavi seçeneklerindedir.^[4,8] Bu olguda da HİT'den şüphelenildiği anda heparin ve tromboferez tedavisi kesildi. Tedavi olarak diğer ilaçlara nazaran Türkiye'de kolaylıkla temin edilebilen fondaparinux başlandı. Fondaparinux, etkinliği ve temin edilebilme kolaylığı nedeniyle tercih edilirken, diğer ilaçlar temin sorunundan dolayı tercih edilmedi. Tedavi sonrası trombositler günler içerisinde normal seviyeye yükseldi.

Bu olgu sunumunda nadir görülse de ortaya çıktığında morbidite ve mortaliteye yol açan HİT tablosunun özellikle açık kalp cerrahisi yapan merkezlerde heparin kullanımı sonrasında ortaya çıkabileceği klinik belirti tanı ve tedavisinin akılda tutulması gerektiği, literatür bilgileri eşliğinde önemle bir kez daha vurgulanmıştır.

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. Eisman R, Surrey S, Ramachandran B, Schwartz E, Poncz M. Structural and functional comparison of the genes for human platelet factor 4 and PF4alt. Blood 1990;76:336-44.
2. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. Semin Thromb Hemost 1995;21:106-16.

3. Dandekar U, Young J, Kalkat M, Satur CM. Heparin induced thrombocytopenia type II complicating coronary artery bypass surgery: a tale of caution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:121-3.
4. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J* 2007;83:575-82.
5. Giossi A, Del Zotto E, Volonghi I, Costa P, Bertuetti R, Remida P, et al. Thromboembolic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:559-62.
6. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4:759-65.
7. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1415-23.
8. Bakchoul T, Greinacher A. Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2012;3:237-51.