

## HEPARİN İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ (HİT)

Ali Gökhan ÖZYILDIZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Heparin ilişkili trombositopeni (HİT) heparin maruziyeti sonrası ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen bağışık sistemi komplikasyonudur. İlk olarak 1977 yılında tanımlanmıştır. Tip-I ve tip-II olmak üzere iki tipi vardır. Tip-I HİT trombositopeninin en yaygın formudur ve kendi kendini sınırlar. Mekanizma immün kaynaklı değil, heparinin trombosit aktivasyonu üzerindeki direkt etkisine bağlıdır. Heparin maruziyetinden sonraki iki gün içerisinde hafif trombositopeni şeklinde görülür ve heparin tedavisi devam etmesine rağmen takipte trombosit sayıları düzelir. Heparin ilişkili trombositopeni ile asıl kastedilen ve çok daha ciddi kliniği olan tip-II HİT immün sistem aracılı bir reaksiyondur. Heparin maruziyetinden sonraki 5-14 gün arası heparin-platalet faktör 4 (PF4) kompleksine karşı antikor oluşumu sebebiyle trombosit düşüşü veya yeni oluşan arteriyel ve venöz sistem trombüsleri ile karakterizedir.<sup>(1,2)</sup>

Heparin ilişkili trombositopeni, dört günden fazla heparin maruziyeti sonrası %0,1-5,0 oranında görülebilmektedir. Heparin kullanan hastalarda düşük oranlarda görülmesine rağmen, klinisyenler sıklıkla hatalı HİT tanısı koyabilmektedir.<sup>(3)</sup> Yakın zamanda yapılan bir kayıt çalışmasında profilaktik dozda heparin tedavisi alan hastaların %19'u HİT tanısını karşılayan trombositopeni

kriterlerine sahipken sadece %5'inde HİT tanısı doğrulanmıştır. Gereksiz HİT tanısı konulmaması için enfeksiyon, heparin harici ilaç tedavisi, mekanik cihaz gibi trombositopeninin diğer sebeplerinin klinik ve laboratuvar desteği ile dışlanması önem arz etmektedir.<sup>(4)</sup>

### PATOFİZYOLOJİ

Heparin ilişkili trombositopeni, heparin maruziyetini takiben oluşan heparin-trombosit glikozaminoglikan ve PF4 komplekslerine karşı konakçının ürettiği trombosit aktive edici immünglobulin (Ig) G antikorlarından kaynaklanan bir reaksiyondur. İmmünglobulin G antikorunun trombosit Fc reseptörüne bağlanması trombositleri aktive eder ve bu aktivasyon trombüs oluşumuna neden olacak trombosit kaynaklı mikro partiküllerin salınımını başlatır.<sup>(1)</sup>

Heparine duyarlılığı olan hastalarda trombositopeni beşinci gün sonrası gelişir; bu süreç antikor oluşumu için gerekli olan süredir. Eğer hasta üç ay öncesine kadar heparin tedavisi almış ve dolaşımında HİT antikorları mevcutsa, beşinci günden önce de HİT gelişebilir. Her ne kadar trombositopeni tablosu görülse de HİT, kanamadan çok trombüs ile ilişkili bir süreçtir. Trombüs riski trombosit sayısı normale döndükten sonra dahi devam etmektedir. Ayrıca, monositlerin PF4'e bağlanarak

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, aligokhanozyildiz@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0003-0679-9434

tedavisi sonrası varfarin tedavisine geçiş yapmak gerekmektedir ve geçiş için trombosit sayısının normalleşmesi gerekmektedir.<sup>(1,12)</sup>

Direk trombin inhibitörü dabigatran ve direkt faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) HİT tedavisinde ilgi çeken ve gelişme vadeden YOAK grubu ilaçlardandır. Öncelikle, YOAK'larla HİT antikorları arasında immünolojik bir etkileşim bulunmamaktadır. Ayrıca, varfarinin aksine, YOAK'lar hızlı bir şekilde etki göstermeye başlar ve protein C'nin antikoagülan aktivite etkisini azaltmazlar. Dahası, glomerüler filtrasyon oranına göre ilacı başlama dışında doz ayarlamasına gerek göstermezler. Bu özellikleri HİT'in akut fazında yararlı olabileceklerini göstermektedir. Son olarak, argatroban gibi iv antikoagülandan vitamin K antagonisti tedavisine geçmek trombosit miktarındaki düzelmeyi beklemeyi gerektireceğinden hospitalizasyonu uzatacak ve maliyeti artıracaktır.<sup>(20)</sup>

Yeni oral antikoagülanlar içerisinde rivaroksaban ve apiksaban öne çıkmaktadır. Klinik çalışmalarda, akut venöz tromboembolide dabigatran ve edoksaban tedavisinden önce paranteral antikoagülasyon yapılması, buna karşın rivaroksaban ve apiksaban ile direkt tedaviye başlanması, son iki ilacın ön planda olmalarının başlıca sebeplerindendir. Özellikle rivaroksaban bu konuda en çok deneyimin raporlandığı YOAK olması sebebiyle bir adım öndedir.<sup>(21)</sup> Tüm bu sebepler göz önünde bulundurulduğunda, gerek iv direkt trombin – faktör Xa inhibitörlerinin aksine ilaca ulaşımdaki kolaylık gerek varfarine kıyasla takibindeki pratiklik gerekse de son yayınlarda HİT tedavisinde olumlu yönde öne çıkması sebebiyle, ikili antiplatelet kullanması da göz önünde bulundurulurken, hastaya rivaroksaban 15 mg başlandı. Takipte trombüs veya kanama lehine herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

## SONUÇ

Heparin ilişkili trombositopeni heparin tedavisi alan hastalarda unutulmaması gereken hayati bir komplikasyondur. Akut koroner sendromlarda, özellikle de miyokard enfarktüs geçiren hastalarda HİT riski daha fazladır. Yüksek riskli hastalarda olası komplikasyonu azaltmak için trombosit

takibi yapılmalıdır. Buna karşın özellikle yoğun bakım hastalarında gerçekte görüldüğünden fazla oranda HİT tanısı konulabilmektedir. Bu durum da gereksiz yere heparinin kesilmesine ve trombüsye yatkınlığa neden olabilmektedir.

Heparin ilişkili trombositopeni tanısı konulmuş hastalarda heparinin kesilmesi ve alternatif antikoagülana geçilmesi ilk yapılması gerektirir. Bununla birlikte, direkt trombin inhibitörleri veya indirekt faktör Xa inhibitörlerinin subterapötik dozlarda kullanımı kanama veya trombüse neden olabilmektedir. Varfarin tedavisine trombosit sayısı düzelmeden başlanmasının ve gereksiz yere verilecek trombosit transfüzyonunun trombüsü arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Son yapılan çalışmalarda, rivaroksaban başta olmak üzere YOAK'lar HİT tedavisinde güvenli ve etkili görülmektedir. Yine de HİT'e bağlı pulmoner emboli, ekstremitte trombozu gibi komplikasyonların ilk müdahalesinde paranteral ajanlara karşı YOAK kullanımının ne kadar güvenli olabileceği klinisyenler için gri bir alandır. Ayrıca, trombüsün eşlik ettiği veya etmediği HİT tedavisinde YOAK tedavi süresi netleşmemiş konulardan biridir. Geniş kapsamlı randomize çalışmalar bu konuları aydınlatacak ve YOAK'ların HİT tedavisinde daha yaygın kullanımını sağlayabilecektir.

## KAYNAKÇA

1. East JM, Cserti-Gazdewich CM, Granton JT. Heparin induced thrombocytopenia in the critically ill patient. *Chest* 2018; 154(3):678-690.
2. Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clinical Toxicology* 2014; 52:579-583.
3. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013:668-674.
4. Wang TY, Honeycutt EF, Tapson VF, et al. Incidence of thrombocytopenia among patients receiving heparin venous thromboembolism prophylaxis. *The American Journal of Medicine* 2012; 125(12):1214-1221.
5. Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. *Chest* 2013; 144(4):1207-1215.
6. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344(17):1286-1292.
7. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101:502-507.
8. Tietge UJ, Schmidt HH, Jäckel E, et al. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis occurring distant

- from injection sites and without thrombocytopenia. *J Intern Med* 1998; 243:313–315.
9. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106:2710–2715.
  10. Cuker A, Gimotty PA, Mark A, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 120:4160–4167.
  11. Nellen V, Sulzer I, Barizzi G, et al. Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients. *Haematologica* 2012; 97(1):89–97.
  12. Tran PN, Tran MH. Emerging Role of Direct Oral Anticoagulants in the Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24(2):201–209.
  13. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e495S–530S.
  14. Kumar N, Kumar S, Kumar A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Cureus* 2019; 11(4):e4359.
  15. Warkentin TE, Crowther MA. Adverse prognostic significance of thrombocytopenia in acute coronary syndrome: can anything be done about it? *Circulation* 2009; 119:2420–2422.
  16. Naqvi TA, Ikhlaque N, Baumann MA. Thrombocytopenia due to hypotension unrelated to infection: shock-marrow. *Int J Clin Pract* 2005; 59:782–784.
  17. Öztürk E, Mutluer FO. A practical and case-based approach to thrombocytopenia in cardiology practice. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018; 46(2):155–162.
  18. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, et al. Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1454–1461.
  19. Feher A, Kampaktsis PN, Parameswaran R, et al. Aspirin is associated with improved survival in severely thrombocytopenic cancer patients with acute myocardial infarction. *Oncologist* 2017; 22:213–221.
  20. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: Update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017; 130(9):1104–1113.
  21. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(1):206–232.