

# Heparinin İndüklediği Trombositopenide Fondaparinux Tedavisi: Olgu Sunumu

**Tülin AKAGÜN\***, **Mehmet SÖNMEZ\*\***, **Mustafa YILMAZ\*\***, **Elif AKDOĞAN\*\***,  
**Ahmet DURMUŞ\*\***, **Ercüment OVALI\*\***, **Serdar B. OMAZ\*\***

\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, TRABZON

## ÖZET

Heparinin indüklediği trombositopeni (HIT); heparin tedavisinin trombositopeni, arteriyel ve venöz tromboembolilerle seyreden en önemli komplikasyonudur. Genellikle heparin tedavisinin 5-14. günlerinde görülür. Tedavi edilmediğinde mortalitesi oldukça yüksek olan bu tabloda, tedavi öncelikle heparinin kesilmesi ve tromboembolik komplikasyonlara yönelik direkt trombin inhibitörlerinin kullanılmasıdır. Fondaparinux, HIT tedavisinde kullanılabileceği belirtilen sentetik pentasakkarit yapısında antikoagülan bir ilaçtır. Bu olguda heparin tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan trombositopeni / tromboz tablosu (HIT) ve yeni tedavi yaklaşımları ile ilgili literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** HIT, Fondaparinux

## ABSTRACT

### **Fondaparinux Treatment in Heparin Induced Thrombocytopenia: Case Report**

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a complication of heparin therapy, that is associated with thrombocytopenia, arterial and venous thromboembolism. HIT usually develops 5 and 14 days after commencement of heparin therapy. HIT is a situation that has high mortality if it is not treated. When HIT is suspected, all forms of heparin should be discontinued and treatment with a direct thrombin inhibitor should be initiated. Fondaparinux is a synthetic pentasaccharide anticoagulant drug which is used for the treatment of HIT. Our case represents thrombocytopenia / thrombosis as a complication of heparin therapy. We tried to make an overview of new treatment choices.

**Key Words:** HIT, Fondaparinux

## GİRİŞ

HIT, heparin tedavisi ile trombosit sayısının başlangıç değerine göre %50'den daha fazla veya  $\text{mm}^3$ 'de 150000'in altına düşmesi ile karakterize olan ve aynı zamanda arteriyel ve venöz tromboembolik komplikasyonlara yol açan, heparin tedavisinin en önemli komplikasyonudur. HIT patogenezinde heparin-platelet faktör 4 (PF4) kompleksine karşı antikor gelişmesi ve bunun sonucunda oluşan İmmunglobulin G (IgG)-Heparin-PF4 immün kompleksinin trombositlerin Fc reseptörüne bağlanması rol oynar. Aktive trombositlerin dalak makrofajları tarafından uzaklaştırılması trombositopeniye yol açarken, trombosit agregasyonu ve prokoagülan mikropartiküllerin salınımı da eş zamanlı olarak trombin oluşumu ve trombozla sonuçlanır (1).

Herhangi bir sebeple heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi alan bir hastada heparin veya DMAH almakta iken solunum sıkıntısı, heparin uygulanan alanlarda izlenen cilt reaksiyonu ile birlikte trombosit sayısında %50'den fazla azalma olduğunda HIT'ten şüphelenilmelidir. HIT sıklıkla heparin tedavisinin 5-14. günlerinde ortaya çıkar (2,3). HIT, yüksek moleküler ağırlıklı heparin alan hastaların yaklaşık %3'ünde ve düşük molekül ağırlıklı heparin alan hastaların %1'inden azında görülür (4). Vakaların %50'sinde arteriyel veya venöz tromboembolizm izlenir. Venöz tromboz görülme sıklığı, arteriyel trombozlardan dört kat daha fazladır (2,5). Trombozla seyreden HIT vakalarının %20-30 oranında ölümle sonuçlandığı belirtilmektedir (4,6).

HIT tedavisinde öncelikle kullanılmakta olan heparin hemen kesilir ve eş zamanlı olarak antikoagülan tedavi (danaparoid, lepirudin, bivalirudin veya argatroban) başlanır. Trombin, prokoagülan etkileri olan ve trombositleri aktive eden bir enzimdir. Direkt trombin inhibitörleri lepirudin ve argatroban HIT tedavisinde trombosit sayısını hızla normale getiren ve trombotik olayları azaltan efektif ajanlardır (7,8).

Fondaparinux AT III'ü etkileyerek faktör Xa'yı inhibe eden fakat anti-faktör IIa (trombin) aktivitesi göstermeyen sentetik heparin pentasakkaritidir. İlacın pentasakkarit yapısı anfraksiyone heparine benzemesine rağmen, yapısı heparin reaktif antikorlar tarafından tanınmayacak kadar küçüktür (7).

Bu olgu sunumunda heparin tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan trombositopeni / tromboz tablosu (HIT) ve yeni tedavi yaklaşımları ile ilgili literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## OLGU

18 yaşında bayan hasta sol bacağına ağrı, morarma ve nefes darlığı şikayetleri ile KTÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğine başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde pozitif bulgu olarak; TA: 80/60 mm Hg, solunum sayısı 24/dk, sol bacak diz altında gode bırakmayan ödemle birlikte soğukluk, morarma, Homans pozitifliği ve popliteal nabızsızlık mevcuttu. Karaciğer kot altında 3 cm palpabl idi ve akciğer sağ bazalde solunum sesleri azalmıştı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve arteriyel kan gazında hipoksi-hipokarbi tespit edildi (Tablo 1). Toraks CT'de pulmoner tromboemboli tespit edilen hastanın, öyküsünden 20 gün önce doğum yaptığı ve doğum sonrası derin ven trombozu tanısı ile önce 6 gün süreyle düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verildiği, takiben klinik bulguların ilerlemesi üzerine heparin (yüksek molekül ağırlıklı) tedavisine başlandığı ve heparin tedavisinin de 5. gününde olduğu öğrenildi. Hastanın mevcut bulgularla 4 T skoruna göre 8 puan aldığı ve HIT için yüksek riskli olduğu saptandı. Hastaya klinik olarak heparinin indüklediği trombositopeni tanısı konuldu. HIT antikoru bakılması ve heparin tedavisi kesilerek direkt trombin inhibitörü tedavisi başlanması planlandı. Ancak ilaç temin edilemediği için hastaya iki kez plazmaferez uygulandı ve sonrasında fondaparinux (3 x 2.5 mg) tedavisi başlandı. Takiplerinde solunum sıkıntısı ve trombositopenisi düzelen hastanın sol alt ekstremitesinde dolaşım sağlanamadı ve hastaya sol diz altı amputasyon uygulandı. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk devam eden hastaya olası mikrotrombüsler açısından abdominal CT anjiyo çekildi fakat tromboemboli tespit edilemedi. Fondaparinux tedavisi ile takip edilmekte olan hastanın karaciğer fonksiyon testleri 6 hafta sonra normale döndü ve fondaparinux tedavisi kesilerek coumadin tedavisi başlandı.

**Tablo 1.** Hastanın Başvuru Esnasında Laboratuvar Değerleri

CBC		Biokimya		Kan Gazı		Koagulasyon parametre	
Hb ( g/dL)	9.2	Glukoz (mg/dL)	115	pH	7.50	aPTT(22-40 sn)	37.1
Htc (%)	28	BUN (mg/dL)	14	pO <sub>2</sub>	84.5	INR	1.33
MCV (fL)	86	Kreat. (mg/dL)	0,6	pCO <sub>2</sub>	32.9	PT (11-14 sn)	16.2
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	15000	ALT (U/L)	621	HCO <sub>3</sub>	26.8		
Tromb. (mm <sup>3</sup> )	29000	AST (U/L)	447	SO <sub>2</sub>	%97.2		
		ALP (U/L)	517				
		GGT (U/L)	422				

## TARTIŞMA

Heparinin indüklediği trombositopeninin iki tipi tanımlanmıştır. Tip 1 (erken/immün olmayan tip) trombosit sayısında asemptomatik azalma (trombosit sayısı nadiren mm<sup>3</sup>'de 100 000' in altına iner) ile seyreden benign, reversibl bir durumdur. Spontan düzelir ve heparinin kesilmesi gerekmez. Tip 2 (geç başlangıçlı/IgG aracılı tip)'de ise trombosit sayısında genellikle tedavinin 5. gününden sonra ortaya çıkan belirgin azalma olur (%50'nin üzerinde). Tedavi kesildikten sonra günler/aylar içinde düzelebilir. HIT ile ilişkili tromboz hayatı tehdit eden bir komplikasyondur ve mortalitesi yüksektir (%30-40). Yaklaşık %20 hastada alt ekstremitte amputasyonu riski vardır. İmmün aracılı HIT'in en önemli sekeli venöz ve arteriyel trombotik ve tromboembolik komplikasyonlardır. HIT'ten şüphelenildiğinde tedavi yaklaşımı iki basamaklıdır. Birinci basamak heparinin hemen kesilmesi, ikinci basamak ise tedavide trombin inhibitörlerinin kullanılmasıdır. Trombin inhibisyonu danaparoid gibi trombin oluşumunu engelleyen bir ilaçla ya da lepirudin (r-hirudin), argatroban, bivalirudin gibi direkt trombin inhibisyonu yapan ilaçlar yoluyla olabilir. Trombin inhibitörleri trombozla komplike olmuş HIT vakalarının tedavisinde başarıyla kullanılabilirler (9).

Lepirudin ve argatroban yeni tromboz insidansını %30'un üzerinde azaltırlar. Lepirudin ve argatroban

almakta olan hastalarda %40'ın üzerinde kanama riski mevcuttur, lepirudin kullanımı ile ortaya çıkan anafilaksi reaksiyonları da bildirilmiştir. Hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir. Lepirudin ve argatroban tedavisinin riskleri, arteriyel ve venöz tromboembolizm tedavisinde alternatiflere ihtiyaç olduğunu göstermiştir (2). Alternatif tedavi olarak HIT antikorları ile çapraz reaksiyon göstermeyen düşük molekül ağırlıklı heparin türevleri, anti-trombositler ilaçlar ve plazmaferez düşünülebilir (9).

Sentetik bir pentasakkarit olan fondaparinux subkutan uygulanır ve indirekt etki ile faktör Xa inhibisyonu yapar. Fondaparinux kullanımı güncel bir araştırma konusudur. Fondaparinux, ortopedik cerrahi operasyonlarından sonra venöz tromboembolizm profilaksisi ve tedavisi için onay almıştır (10). Fondaparinux ile yapılmış olan faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda HIT antikor oluşurabilmeyle birlikte klinik olarak HIT'e yol açmadığı bildirilmiştir (11). İn-vitro çalışmalarda fondaparinux ve HIT antikorları arasında çapraz reaksiyon tespit edilememiştir (12). Fondaparinux dozunun 2.5-7.5 mg/gün olarak kullanıldığı bazı çalışmalarda trombositopeninin 2-9 günler arasında normale geldiği tespit edilmiştir (7). HIT şüphelenilmediği takdirde klinik pratikte kolaylıkla gözden kaçabilecek bir klinik tablodur. Heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi almakta olan hastalarda HIT açısından dikkatli olmak gereklidir. Bizim olgumuzda trombositopeni fondaparinux

tedavisinin 4. gününde düzeliirken, takip eden günlerde tromboemboliye ait klinik bulgular gerilemeye başladı. Ancak sol bacakta gelişen tromboembolik tablo, başvuru esnasında dolaşım bozukluğu irreversibl durumda olduğundan diz altı amputasyonu ile sonuçlandı. Bu vaka direkt trombin inhibitörlerinin temin edilmekte güçlük çekildiği merkezlerde HIT tedavisinde alternatif bir ajan olarak fondaparinux kullanmanın yararlı olabileceğini göstermesi açısından umut verici olmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Deitcher S, Rodgers G. Thrombosis and Antithrombotic Therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins 2004: 1713-1758.
2. Spinler SA. New Concepts in Heparin-Induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Management. J Thromb Thrombolysis 21(1): 17-21, 2006.
3. Matsuo T, Wanaka K, Asada R. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): pathogenesis, laboratory test, and treatment. Rinsho Byori 53(7): 622-9, 2005.
4. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126 (3 Suppl): 311S-337S, 2004.
5. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. Am J Med 101(5):502-7, 1996.
6. Refaai MA, Van Cott EM, Laposata M. The timing of a positive test result for heparin-induced thrombocytopenia relative to the platelet count and anticoagulant therapy in 43 consecutive cases. Am J Clin Pathol 119: 497-504, 2003.
7. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: A potential new therapy for HIT. Hematology, 10(4): 271-5, 2005.
8. Francis CW. Direct thrombin inhibitors for treatment of heparin induced thrombocytopenia, deep vein thrombosis and atrial fibrillation. Curr Pharm Des 11(30): 3931-41, 2005.
9. Betrosian A, Theodossiades G, Lambroulis G, et al Heparin-Induced Thrombocytopenia with Pulmonary Embolism and Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Low-Molecular-Weight Heparin: Am J Med Sci, 325 (1): 45-47, 2003.
10. Arixtra (fondaparinux sodium) Injection Prescribing Information. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC; May 2005.
11. Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. Blood 105: 139-144, 2005.
12. Ahmad S, Jeske WP, Walenga JM, et al. Synthetic pentasaccharides do not cause platelet activation by antiheparin-platelet factor 4 antibodies. Clin Appl Thromb Hemost 5(4): 259-266, 1999.

#### Yazışma Adresi

Yrd. Doc. Dr. Mehmet Sönmez  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp fakültesi  
Hematoloji Bilim Dalı,  
61080 TRABZON

Tel: (0.462) 377 53 67  
Faks: (0.462) 328 07 04  
e-mail: mesonmez@yahoo.com