



Erkan ÇAKMAK^{1, a}
Ayşe ŞAHİN TUTAK^{2, b}
Nevzat GÖZEL^{3, c}

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Adıyaman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Adıyaman, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-0442-0630

^b ORCID: 0000-0001-5911-2531

^c ORCID: 0000-0001-7326-6860

Geliş Tarihi : 14.03.2021
Kabul Tarihi : 24.08.2022

Yazışma Adresi
Correspondence

Erkan ÇAKMAK
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim
Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

drekan_23@hotmail.com

Heparinin İndüklediği Trombositopeni Gelişen COVID-19 Pnömonili Üç Olguda Fondaparinux ile Tedavi Sonuçlarımız: Olgu Sunumu

Heparinin indüklediği trombositopeni (HİT) heparin tedavisinin nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur. Genellikle heparin kullanımının 5-14. günlerinde görülür ve tedavi edilmediği takdirde mortalitesi oldukça yüksek bir tablodur. Heparine bağlı trombositopeni geliştiğinde heparin tedavisi kesilmeli ve direkt trombin inhibitörleri (DTİ) başlanmalıdır. Bu çalışmada coronavirus 19 (COVID-19) pnömonisi nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) profilaksisi uygulanmış ve HİT tablosu gelişmiş üç olguda heparine alternatif tedavi için faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux'un etkinliği değerlendirilmiştir. Bu amaçla 4T skorlama sistemine göre HİT açısından yüksek olasılığa sahip üç olguya heparin tedavisi kesildikten sonra tromboprofilaksi için fondaparinux tedavisi başlandı. Bu çalışmada, HİT düşünülen hastalarda tromboprofilaksi için fondaparinux kullanımı ile ilgili klinik deneyimimizin paylaşılması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Heparinin indüklediği trombositopeni, COVID-19 pnömonisi, fondaparinux

Our Treatment Results with Fondaparinux in Three Patients with COVID-19 Pneumonia who Developed Heparin-Induced Thrombocytopenia: Case Report

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a rare but serious complication of heparin therapy. It is usually seen between the 5th and 14th days of heparin use and if it is not treated, it is a very high mortality picture. When heparin-induced thrombocytopenia develops, heparin treatment should be discontinued and direct thrombin inhibitors (DTI) should be started. In this article, we presented the diagnosis and treatment process with Fondaparinux in three patients with COVID-19 pneumonia who developed HIT after low molecular weight heparin prophylaxis.

Key Words: Heparin-induced thrombocytopenia, COVID-19 pneumonia, fondaparinux

Giriş

Heparinin indüklediği trombositopeni (HİT) iki farklı tipde görülmektedir. Tip 1 HİT' de (erken başlangıçlı/nonimmün tip) trombosit sayısında düşme, heparin tedavisine başladıktan sonraki 1-4. günlerde ortaya çıkar ve nadiren trombosit sayısı 100.000/mm³'in altına düşer. Tip 1 HİT genellikle iyi seyirlidir ve trombosit sayısı kendiliğinden düzeldiği için heparin tedavisinin kesilmesini gerektirmez. Tip 2 HİT (geç başlangıçlı/immün tip) Ig G aracılı olup genellikle trombosit sayısında 5. günden sonra bazal değere göre %50'nin üzerinde bir düşme olur. Heparin tedavisi kesildikten sonra trombosit sayısının normale dönmesi günlerce hatta aylarca sürebilir (1). HİT, Unfraksiyone heparin (UF) kullanan hastaların yaklaşık %1' de ortaya çıkar. Erken dönemde fark edilmediği takdirde hastaların yaklaşık olarak %5-10'da arteriyel ve venöz trombozlar ortaya çıkar ve bu hastalar %18-50 civarında mortal seyrederek (2).

Fondaparinux, hem profilaktik hem de terapötik olarak antikoagülan etkinliği kanıtlanmış bir indirekt faktör Xa inhibitörüdür (3). Faktör Xa inhibitörlerinin Direkt Trombin İnhibitörlerine (DTİ) göre avantajları; yarı ömürleri daha uzundur, ilaç kullanımında laboratuvar izlemi gerektirmezler ve protein C ile etkileşim göstermedikleri için warfarin tedavisine geçişte avantaj sağlarlar (4).

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), ilk olarak Çin' in Wuhan kentinde tanımlanan, enfektivitesi ve bulaştırıcılığı oldukça yüksek, Akut Respiratuar Sendrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)'den kaynaklanan, zoonotik bir enfeksiyondur. COVID-19 enfeksiyonu; asemptomatik enfeksiyondan, hafif üst solunum yolu hastalığı, ağır viral pnömoni kaynaklı solunum yetmezliği ve hatta ölümü kapsayan oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir (5).

Yoğun bakım ünitemize (YBÜ) kabul ettiğimiz COVID-19 pnömonili hastaların tedavi sürecinde tromboprofilaksi için Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) tedavisi mutlaka yer almaktadır. Bu çalışmada COVID-19 pnömonisi nedeniyle YBÜ'de tedavi edilirken HİT tablosu gelişen üç olguda tromboprofilaksi için indirekt faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux kullanımı ile ilgili tedavi ve takip sürecinin paylaşılması amaçlandı.

Olgu Sunumu

Olgu 1: Altmış yedi yaşında erkek hasta. Özgeçmişinde Hipertansiyonu (HT) mevcut. COVID-19 pnömonisi tanısı ile bir hafta süreyle pandemi servisinde tedavi görmekte iken genel durumunda bozulma ve pO₂ değerinde düşme olması üzerine yoğun bakım ünitesine yatırılmış. Fizik Muayenesinde (FM): Vücut ısısı 37.1 °C, Tansiyon Arteriyel (TA): 145/75 mmHg, Nabız (Nb): 92/dk, Solunum Sayısı (SS): 28/dk ile takipneik, her iki akciğerinde yaygın ralleri mevcut. Olgunun ilk yatışında bakılan laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Son bir ay içerisinde enoksaparin sodyum (Clexane®, Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti. İstanbul, Türkiye) 0.4rml günde 2 defa subkutan (s.c.) kullanım öyküsü olan hastada tedavinin 3. gününde platelet (plt) sayısında %50'den fazla düşme tespit edildi. Ayrıca sağ tarafında hemipleji gelişen hastanın beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) akut serebrovasküler tromboz tespit edilmesi nedeniyle HİT olasılığı düşünülerek enoksaparin sodyum tedavisi kesildi. Antikoagülan olarak Fondaparinux (Arixtra®, GlaxoSmithKline, Brentford, United Kingdom) 7.5 mg 1x1 s.c. olarak başlandı.

Olgu 2: Yetmiş yedi yaşında kadın hasta. Özgeçmişinde; Diabetes Mellitus (DM), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) ve Koroner Arter Hastalığı (KAH) mevcut. COVID-19 pnömonisi nedeniyle üç gün süreyle pandemi servisinde tedavi edilen hasta solunum sıkıntısının artması üzerine yoğun bakım ünitesine

alınmış. FM: Vücut ısısı: 36.7 °C, TA: 105/70 mmHg, nabız: 105/dk, SS: 22/dk. Solunum sistemi muayenesinde; bilateral akciğer orta ve alt zonlarda yaygın ralleri mevcut. Oskültasyonda aort odağında (AO): 2/6 sistolik üfürüm duyulmakta, her iki alt ekstremitede (++) gode bırakan pretibial ödemi mevcut. Olgunun ilk bakılan laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastanın enoksaparin sodyum 0.6ml, günde 2 defa s.c. tedavisinin 10. gününde trombosit sayısında başlangıç düzeyine göre %50'den fazla düşme olması nedeniyle HİT olasılığı düşünülerek enoksaparin sodyum tedavisi kesildi ve fondaparinux 7.5 mcg 1x1 s.c. başlandı.

Olgu 3: Elli yedi yaşında erkek hasta. Özgeçmişinde HT, KAH mevcut. COVID-19 pnömonisi tanısıyla pandemi servisinde izlenmekte iken yatışının 6. gününde solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş. FM: Vücut ısısı 36.9 C, TA: 150/90 mmHg, nabız: 96/dk, SS: 36/dk. Her iki akciğerde yaygın ralleri mevcut. Olgunun ilk bakılan laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Olgunun son bir ay içerisinde enoksaparin sodyum 0.4ml, günde 2 defa s.c. kullanım öyküsü mevcuttu. Yoğun bakım ünitesinde enoksaparin sodyum tedavisine devam edilen hastanın tam kan sayımı kontrollerinde trombosit sayısında üçüncü günde başlangıç değerine göre %50'nin üzerinde düşme olması üzerine HİT olasılığı düşünüldü, enoksaparin sodyum tedavisi kesilerek Fondaparinux 7.5 mg 1x1 s.c. başlandı.

Tablo 1. Hastaların ilk yatışlarında bakılan laboratuvar değerleri ve Platelet trendleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaş, cinsiyet	67 Y, E	77 Y, K	57 Y, E
İlaçlar	Moksifloksasin, DMAH, Hidroksiklorokin, Favipravir, Metilprednisolon, amlodipin, Tocilizumab	Levofloksasin, DMAH, Hidroksiklorokin, Favipravir, furosemid ve Spironolakton	Levofloksasin, Hidroksiklorokin, Favipravir, DMAH, Metilprednisolon, Tocilizumab, losartan+hidroklorotiyazid
Hemoglobin (g/dL)	13.6	9.0	14.9
Lökosit (10 ³ /uL)	12.0	11.7	11.4
PLT (10 ³ /uL) 1. gün	224.0	185.0	210.0
PLT (10 ³ /uL) 5. gün	38.8	115.0	33.8
PLT (10 ³ /uL) 10.gün	80.6	79.2	101.0
PLT (10 ³ /uL) 14.gün	184.0	96.7	223.0
Lenfosit %	14.1	10.1	11.2
CRP (mg/dL)	9.4	5.4	4.0
AST/ALT (U/L)	25/16	30/17	18/46
Kreatinin (mg/dl)	0.83	1.14	0.87
Prokalsitonin (ng/mL)	0.15	1.0	0.12
Fibrinojen (mg/dl)	547	352	282
D-Dimer (µg/L)	921	1470	1100
Ferritin (ng/mL)	580.4	327.2	301
Ptz/inr (sn/INR)	16.9/1.29	17.9/1.39	16.5/1.27
APTT (sn)	32.4	43.6	28.3

Kısaltmalar; PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, PTZ: Protrombin zamanı, INR: International Normalized Ratio, APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Time, DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin.

Tablo 2. Test öncesi olasılık değerlendirmesi: 4 T Skorumla

Puan	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit sayısında >%50 düşüş veya en düşük değer 20-100x10 ³ /mm ³ arasında	Trombosit sayısında %30-50 arasında düşüş veya en düşük değer 10-19x10 ³ /mm ³ arasında	Trombosit sayısında <%30'den düşüş veya en düşük değer <10x10 ³ mm ³
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya < ilk 24 saat içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanma öyküsü varsa	Heparin başlanmasın- dan 10 gün sonra veya başlama zamanı kesin bilinmiyor ise veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü varsa	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde (yakın zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalarda)
Tromboz veya diğer olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz; deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra akut sistemik reaksiyon	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz; eritemli deri lezyonları	Bulgu yok
Diğer trombositopeni nedenleri	Yok	Olası	Var

Heparin tedavisi alan hastalarda mevcut duruma dayalı olarak HIT olasılığını tahmin etmek için 4T puanlama sistemi kullanılır. 4T skorunda trombosit sayısındaki düşüş yüzdesi, heparine maruz kalma sonrası trombositopeni zamanı/başlangıcı, tromboz veya diğer komplikasyonlar ve diğer olası trombositopeni nedenleri değerlendirilir (Tablo 2) (6).

Tartışma

DMAH yıllar içerisinde UF heparine göre daha fazla tercih edilse de HIT halen yaygın bir tıbbi sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. HIT gelişen hastalarda tromboembolik komplikasyonlar tedavi edilmediği takdirde %18-50 civarında mortalite ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle HIT geliştiği düşünülen hastaların tromboembolizm profilaksisi için güvenilir antikoagülan ajanlarla tedavi edilmeleri gerekir (7, 8).

COVID-19 enfeksiyonunda artmış tromboembolizm sıklığının bildirilmiş olması nedeniyle tromboz açısından yüksek riske sahip COVID-19 pnömoni hastalara profilaktik dozlarda antikoagülan tedavisinin başlanması önerilmektedir. Bu amaçla venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi için çoğunlukla UF heparin veya DMAH kullanımı tercih edilmektedir (9). Bu nedenle COVID-19 pnömoni tanılı bu olgularda da tromboemboli profilaksisi için antikoagülan olarak DMAH kullanılması tercih edildi.

HIT' in laboratuvar tanısı için iki farklı test kullanılmaktadır. 1- Fonksiyonel testler; Platelet agregasyon testi, heparin ilişkili platelet agregasyon testi ve serotonin salınım testi (SRI)' dir. 2- Antijenik (immün) testler; ELISA yöntemi ile heparine karşı oluşmuş antikorlar araştırılır (6). Bu testler teknik olarak zahmetli, zaman alıcı ve maalesef çoğu kurumda yapılamamaktadır. Bu nedenle HIT tanısı için laboratuvar tanı klinik tanının gerisinde kalmaktadır ve serolojik testler genellikle tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır.

HIT tanısında laboratuvar testlerindeki güçlükler ve teknik yetersizlikler nedeniyle 4T skorumla sistemi birçok klinikte tanı amacıyla kullanılmaktadır (Tablo 2). Bu

nedenle üç olguda da 4T skorumla sistemi kullanıldı ve elde edilen sonuca göre HIT tanısı düşünüldü.

HIT'in başlangıç yönetimi HIT olasılığına dayalı olmalıdır (2). Heparine maruziyet sonrası 5. günden itibaren trombosit sayısında başlangıç değerine göre %50' den fazla düşme olması durumunda klinik olarak HIT' den kuşulanmalıdır (10). Üç olguda pandemi servislere yatışlarının ilk günü tromboz profilaksisine yönelik olarak DMAH tedavisi başlanılmıştı. Ayrıca 1 ve 3 numaralı olgularımızda son bir ay içerisinde DMAH kullanım öyküsü mevcuttu. İlk doz heparin sonrası olgularımızda sırasıyla 3., 10. ve 3. günlerde trombosit sayılarında bazal değerlerine göre %50'den fazla düşüş tespit edildi ve bu nedenle HIT olasılığı düşünüldü.

HIT' in kendisi de tromboz eğilimine yol açtığı için tedavi stratejisi için acil bir karar almak gerekir ve bunun için laboratuvar sonuçlarını beklemek gecikmeye neden olabilir. Her üç olguda da HIT olasılığı için 4T skorumla sistemi kullanıldı. 2 ve 3 numaralı olguların 4T skoru 5 (orta riskli), 1 numaralı olguda ise ek olarak serebral tromboz tespit edildiği için 4T skoru 7 (yüksek riskli) olarak hesaplandı. Klinik olarak HIT şüphesinde trombositopeniye yol açan diğer nedenlerinde (Sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, idyopatik/trombotik trombositopenik purpura, ilaçlar v.b...) dışlanması gerekmektedir. Üç olguda da trombositopeni yapabilecek diğer nedenler ekarte edilmiştir. Ayrıca heparin tedavisi kesildikten sonra trombosit sayısının spontan olarak yükselmesinde tanıyı destekleyici bir bulgudur. Çalışmada ki üç olgunda heparin tedavisi kesildikten sonra trombosit değerleri en geç 14 gün içerisinde kendiliğinden normal seviyelere yükseldi. Bu durum olgulardaki HIT tanısını desteklemektedir.

HIT gelişmesi durumunda tromboz beklenen en ciddi komplikasyondur. Bu nedenle HIT şüphesinde ilk önce heparin tedavisi kesilmeli ve alternatif bir antikoagülan ilaç tedavisine hemen başlanmalıdır. HIT geliştiği takdirde tromboprofilaksi için DTİ ve indirekt faktör Xa inhibitörleri kullanılmaktadırlar. Bir faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux, HIT' de tromboz profilaksisi için kullanımı giderek artan alternatif bir antikoagülan

ilaçtır (11, 12). Bu nedenle HİT tablosu gelişen her üç olguda da heparin tedavisi kesildikten hemen sonra alternatif antikoagülan ilaç olarak fondaparinux tedavisine başlandı.

Fondaparinux subkutan olarak 5mg (<50kg), 7.5mg (50-100kg) ve 10mg (>100kg) dozlarında günde tek seferde verilmektedir (4). Her üç olgunun da ağırlıkları 50-100kg aralığında idi ve bu nedenle 7.5 mg/gün dozunda fondaparinux tedavisi s.c. yoldan günde tek doz şeklinde başlandı. Hastaların trombosit sayısı 150.000/mm³ ün üzerine çıkınca tedaviye warfarin sodyum (Coumadin®, Bristol Myers Squibb, Newyork, ABD) 5mg/gün eklendi. Hastaların INR (International Normalized Ratio) düzeyleri 2.5'in üzerine çıkınca fondaparinux tedavisi kesildi ve tedaviye tek başına coumadin ile devam edildi.

Bir numaralı olguda serebrovasküler tromboz tespit edilmişti ve bu durum HİT' e sekonder olarak

Kaynaklar

- Osian 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 2003; 325: 45-47.
- Lo GK, Juhl D, Warkentin TA et al. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost 2006; 4: 759-765.
- Bauer KA, Hawkins DW, Peters PC. et al. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: The first in a new class of antithrombotic agents - the selective factor Xa inhibitors. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 37-52.
- Lobo B, Finch C, Howard A. et al. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost 2008; 99: 208-214.
- Zhou F, Yu T, Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet 2020; 395: 1054-1062.
- 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: 2710-15.
- Hassel K. The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy. Chest 2005; 127: 1S-8S.
- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008 Jun; 133(6 suppl): 340S-380S.
- Thachil J, Tang N, Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18: 1023-1026.
- Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1415-1423.
- Bradner JE, Eikelboom JW. Emerging anticoagulants and heparin-induced thrombocytopenia: Indirect and direct factor Xa inhibitors and oral thrombin inhibitors. In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. Heparin-Induced Thrombocytopenia, 4th ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007: 441-461.
- Pierre S, Beng HC, Andreas G. et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: A blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. Blood 2005; 106: 139-144.