

---

# Heparine bağlı trombotopeninin tedavisinde fondaparinux: Bir olgu sunumu

Savař ÖZSU, Ahmet KORKMAZ, Yılmaz BÜLBÜL, Funda ÖZTUNA, Tefik ÖZLÜ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göęüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.

## ÖZET

### *Heparine bağlı trombotopeninin tedavisinde fondaparinux: Bir olgu sunumu*

*Heparine bağlı trombotopeni heparin tedavisinin nadir, ancak ciddi bir komplikasyondur ve trombotik komplikasyonlar nedeniyle yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Heparine bağlı trombotopeni heparin kullanımını takiben genellikle 5-14. günlerde gelişir. Heparine bağlı trombotopeni geliştiğinde heparin tedavisi kesilmeli ve direkt trombin inhibitörleri başlanmalıdır. Heparine bağlı trombotopeni standart heparin kullanımında düşük molekül ağırlıklı heparine göre daha sık gözlenmektedir. Bu yazıda düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi sonrası, heparine bağlı trombotopeni gelişen bir olgu güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.*

**Anahtar Kelimeler:** Dalteparin, fondaparinux, heparine bağlı trombotopeni, pulmoner tromboemboli.

## SUMMARY

### *Fondaparinux treatment in heparin induced thrombocytopenia: a case report*

Savař ÖZSU, Ahmet KORKMAZ, Yılmaz BÜLBÜL, Funda ÖZTUNA, Tefik ÖZLÜ

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey.

*Heparin induced thrombocytopenia is a serious complication of heparin therapy that has a high levels of morbidity and mortality due to thrombotic complications. Heparin induced thrombocytopenia usually develops between days 5 and 14 (inclusive) following initiation of heparin. When heparin induced thrombocytopenia is suspected, heparin should be discontinued and treatment with a direct thrombin inhibitor should be initiated. Heparin induced thrombocytopenia occurs more frequently with unfractionated heparin than with low molecular weight heparin. In this manuscript, we presented a case diagnosis with heparin induced thrombocytopenia who was given low molecular weight heparin for prophylaxis. We tried to make an overview of new treatment choices along with current literature.*

**Key Words:** Dalteparin, fondaparinux, heparin induced thrombocytopenia, pulmonary thromboembolism.

---

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Savař ÖZSU, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göęüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
TRABZON - TÜRKİYE

e-mail: savoz@mynet.com

Heparine bağlı trombositopeni (HBT) heparin tedavisinin nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. HBT iki şekilde gelişmektedir. Heparin tedavisine başlandıktan sonra 1-4. günler içerisinde gelişen trombositopeni Tip I (erken-nonimmün) HBT olarak adlandırılmaktadır. Tip II (geç-immün) HBT ise 5-14. günler içinde gelişir; arteriyel ve/veya venöz tromboza yol açabilmesi nedeniyle asıl klinik öneme sahip HBT türüdür. Günümüzde HBT terimi daha çok geç başlangıçlı trombositopeni gelişen olgular için kullanılmaktadır (1). HBT sıklığı heparinin tipi ve kullanım süresi ve kullanım amacına bağlı olarak değişmekle birlikte, standart heparin (SH) kullanımında %0.7-5 ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımında < %1 oranlarında bildirilmektedir (2-5).

Heparin tedavisi sırasında trombosit sayısının takibi HBT tanısında en önemli adımdır. Bu nedenle heparin tedavisinin dördüncü günden itibaren 2-3 günde bir trombosit sayısının ölçülmesi gerekmektedir (6). Diğer yandan HBT klinik pratikte oldukça nadir karşılaşılan bir durum olduğundan hekimler bu konuda yeterli deneyime sahip değildir. Ancak hayatı tehdit eden bir komplikasyon olduğundan üzerinde ciddiyetle durulması gerekmektedir ve bu nedenle tedavisi de oldukça önemlidir.

Bu makalede; DMAH kullanımı sonrası HBT gelişen ve fondaparinuksla başarılı bir şekilde tedavi edilen pulmoner tromboemboli (PTE) tanılı bir hasta güncel yaklaşımlar eşliğinde sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Seksen yaşında kadın hasta ani başlayan nefes darlığı ve bilinç bozukluğu ile acil servisimize başvurdu. Hastanın öz geçmişinde 10 gün önce sol kalça protez ameliyatı geçirdiği öğrenildi. Hasta ilk başvurduğunda takipneik ve genel durumu bozuktu. Vital bulguları TA: 100/50 mmHg, Nabız: 84/dakika, SS: 20/dakika ve ateş: 36.5°C idi. Solunum sistemi muayenesinde sol bazalde raller mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde: Lökosit:  $13.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ , hemoglobin: 7.6 g/dL, hematokrit: %21.8, trombosit:  $7 \times 10^3/\mu\text{L}$ , D-dimer: 29.36  $\mu\text{g/mL}$ , fibrinojen: 207 mg/dL, PTT: 36.5 (22-40), PT: 15.9 sn, INR: 1.28 olarak bulundu. Arter kan gazları; oda havasında, PaO<sub>2</sub>: 55 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 40 mmHg, SaO<sub>2</sub>: %90, pH: 7.44 bulundu. Mevcut bulgularla hastada PTE düşünülerek çok kesitli toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istendi. Toraks BT'de sağ akciğer alt lob lobar, segmental ve subsegmental dallarında trombüle uyumlu dolmuş defektleri izlendi. Eş zamanlı çekilen alt ekstremiteler BT venografide derin ven trombozu saptanmadı. Hastanın detaylı sorgulanmasından operasyondan önce ve sonra toplam 12 gün süreyle 5000

IU/gün dalteparin sodyum (fragmin®) kullandığı öğrenildi. Başlangıçta trombosit değerinin  $210 \times 10^3/\mu\text{L}$  ve dalteparin sodyum tedavisinin 10. gününde ise  $21 \times 10^3/\mu\text{L}$  olduğu tespit edildi. Bize başvurduğunda, hasta halen DMAH almaktaydı. Hastanın trombositopeni sebebini bulmaya yönelik yapılan tetkiklerden, periferik yayması dissemine intravasküler koagülopati (DİK) ile uyumlu bulunmadı. Yine hastaya yapılan kemik iliği biyopsisi normal olarak değerlendirildi. Hastada trombositopeni nedeni olabilecek sepsis kliniği, trombositopeniyi açıklayacak başka bir ilaç kullanımı, trombotik trombositopenik purpura bulgusu (splenomegali ve kemik iliğinde yapım eksikliği vb.) ve transfüzyon öyküsü yoktu.

Sonuçta hastada HBT düşünülerek dalteparin kesildi ve trombositopeni yapacak diğer nedenler de dışlandı. Hastaya PTE tedavisi için alternatif antikoagülan tedavi olarak fondaparinuks (arixtra®)  $3 \times 2.5$  mg/gün SC başlandı. Bu arada hastanın takiplerinde hemoglobin düşüklüğünün ve herhangi bir kanama odağının olmaması nedeniyle trombosit süspansiyonu verilmedi. Hastada dalteparin kesildikten sonra trombosit değerleri yavaş yavaş yükselmeye başladı. Altıncı ve dokuzuncu günde trombosit değerleri sırasıyla  $167 \times 10^3$ ,  $263 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye yükseldi. Fondaparinuks tedavisinin altıncı gününde varfarin 5 mg tablet tedaviye eklendi. INR değeri 2-3 arasında olacak şekilde varfarin dozu ayarlandıktan sonra fondaparinuks tedavisi dokuzuncu günde kesildi. Hasta dört aydır polikliniğimizde takip edilmekte ve halen varfarin tedavisi almaktadır.

### TARTIŞMA

HBT bir dizi immünolojik mekanizmaların sonucu oluşmaktadır. Heparin; afinitesinin en yüksek olduğu protezin olan platelet faktör 4 (PF4) ile birleşerek heparin-PF4 kompleksini oluşturmaktadır. Bu kompleks antijenik uyarıyla IgG tipi antikorların oluşmasını sağlamaktadır. Böylece heparin-PF4 kompleksi, bu IgG tipi antikorlarla birleşip trombosit yüzeyine yapıştıktan sonra trombositleri aktive etmekte ve intravasküler koagülasyon sürecini indüklemektedir (7). Sonuçta bu süreç hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır.

Heparin kullanımının 5-14. gününde trombosit sayısında başlangıca göre %50 düşme olduğunda HBT'den kuşkulunmalıdır. HBT tanısında çeşitli serolojik testler kullanılmasına [serotonin salınım testi, heparin ilişkili platelet agregasyon testi, platelet agregasyon testi (HIPA), PF4/heparin enzim immün testi (PF4/heparin EIA)] rağmen bu testlerin spesifisiteyi düşüktür. Ancak bu testler yüksek negatif prediktif değere sahip ol-

duklarından tanının dışlanması daha değerlidir (8). Ülkemizde bir merkez hariç bu testler standart olarak yapılmamaktadır (9). Klinik olarak HBT tanısı trombositopeniye neden olan diğer durumların (sepsis, DİK, idiyopatik/trombotik trombositopenik purpura, heparin dışı ilaçlar vb.) dışlanmasıyla konulabilmektedir. Yine heparin kesildikten sonra trombosit değerlerinin kendiliğinden yükselmesi de tanıda önemli bir ipucudur. Hastamızda trombositopeni yapacak diğer nedenler dışlanmıştır ve DMAH kesildikten sonra trombosit değerleri yükselmiştir.

Heparinin tipi, kullanım süresi, kullanım amacı ve cinsiyet HBT gelişimini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Heparin türleri arasında HBT sıklığı (inek SH > domuz SH > DMAH > fondaparinuks) ve (postoperatif > medikal > obstetrik) şeklinde olduğu belirtilmektedir (8). Özellikle kardiyak ve ortopedik cerrahi başta olmak üzere cerrahi girişim nedeniyle heparin kullanımını HBT riskini 3-4 kat artırmaktadır. Bizim olgumuzda olduğu gibi kadın cinsiyet HBT riskini artırmaktadır. Ayrıca, dört günden fazla heparin kullanımının da 20 kata kadar HBT riskini artırmakta olduğu bildirilmektedir (10). Bizim olgumuza bakıldığında HBT gelişimi için bütün riskleri taşıdığı görülmektedir.

HBT gelişen olgularda SH veya DMAH kesildikten sonra bile hastaların %38-76'sında trombotik komplikasyonlar oluşmaktadır (11-13). Bu komplikasyonlar arasında venöz tromboz (derin ven trombozu, PTE, adrenal hemoraji, serebral dural trombozis), arteriyel tromboz (miyokard infarktüsü, ekstremitte trombozu, inme), enjeksiyon yerinde cilt lezyonları, akut sistemik reaksiyonlar, ampütasyon ve DİK yer almaktadır (8,14-16). Mortalite ve morbidite oranları SH ve DMAH'da sırasıyla %6-18 ve %9-22 arasında gösterilmektedir (17). Ancak özellikle HBT tanısı alan olgularda oral antikoagülan verilmesi durumunda risk daha da artmaktadır. Oral antikoagülan alan bu hastalarda mortalite ve morbidite riski sırasıyla %56 ve %47 olarak bildirilmektedir (18). HBT gelişen hastalarda eğer oral antikoagülan kullanılmışsa bunlarda düşük doz (5-10 mg) K vitamini verilmesi önerilmektedir (8). HBT'li hastalarda idame dönemde oral antikoagülan tedavi düşünülmesi durumunda, izlenmesi gereken yol Tablo 1'de özetlenmiştir (19).

HBT trombin oluşumuna eğilimin arttığı protrombotik bir akut hiperkoagülabilité sendromudur. Dolayısıyla HBT durumunda tedavinin amacı trombin oluşumunun engellenmesidir. Bu amaçla HBT tedavisinde direkt trombin inhibitörleri (DTİ); argatroban, lepirudin, bivalirudin veya indirekt faktör Xa inhibitörleri; danaparoid ve fondaparinuks kullanılmaktadır. DTİ etkisi PTT ve

INR ile takip edilebilirken, faktör Xa inhibitörleri PTT ve INR'yi etkilememektedir (8). Diğer yandan DTİ ve faktör Xa inhibitörlerinin özellikle kanama gibi yan etki durumunda kullanılacak spesifik antidotlarının bulunmaması en önemli dezavantajdır. HBT tedavisinde kullanılan moleküllerin farmakolojik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir (7,8,20-23).

Fondaparinuks AT III'ü etkileyerek faktör Xa'yı selektif olarak inhibe eden pentasakkarid yapıda bir moleküldür. Fondaparinuks SC olarak; 5 mg (< 50 kg), 7.5 mg (50-100 kg) ve 10 mg/gün (> 100 kg) dozlarında uygulanmaktadır (20). ACCP'nin 2008 yılındaki HBT kılavuzunda fondaparinuksun total dozunun günde kaç kere uygulanması ile ilgili bir öneri yoktur (8). Ancak "Food and Drug Administration (FDA)" ilacın total dozunun günde bir kez verilmesini önermektedir (21). Diğer yandan, literatürde günde iki kez ve üç kez kullanım uygulamaları da söz konusudur (14,24). Bizim hastamızın günlük dozu 7.5 mg olarak belirlenmiştir ve bu doz 3 x 2.5 mg olarak uygulanmıştır. İn vitro çalışmalarda HBT benzeri antikorlar oluşturmadığı belirtilse de, literatürde fondaparinuks kullanımı sonrası iki hastada trombositopeni geliştiği bildirilmektedir (8,25,26). Diğer yandan ciddi renal yetmezlik (kreatinin klerensi < 30), bakteriyel endokardit ve akut majör kanama durumlarında fondaparinuks önerilmemektedir. Bu durumda; HBT ve renal yetmezlik birlikteliğinde, en güvenilir ajanın argatroban olduğu bildirilmektedir. HBT gelişen gebelerde ve emziren annelerde fondaparinuks kullanılabilir (8). Fondaparinuksun kanama, enjeksiyon yerinde cilt lezyonları ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi yan etkileri olmasına karşın, bizim hastamızda istenmeyen bir yan etki oluşmamıştır (27).

Danaparoid 3 glikozaminoglikan (heparan, dermatan ve kondroitin sülfat) bileşiminden oluşan faktör Xa inhibitörü bir antikoagülandır. 2250 U IV bolus sonrası infüzyon tedavisine dört saat süreyle 400 U/saat şeklinde başlanır ve sonra 300 U/saat dört saat devam edildikten sonra 200 U/saat ile tedaviye devam edilir. Hedeflenen etkin tedavi dozu plazma anti-Xa seviyesinin 0.5-0.8 U/mL olmasıyla gerçekleştirilir (7,8,23). Danaparoid ve fondaparinuks DİK, antifosfolipid sendromu, karaciğer yetmezliği gibi PTT'yi yükselten durumlarda DTİ'lerin yerine kullanılmalıdır (8). Danaparoidin etkinliği ve kanama yan etkisi bir çalışmada lepirudinle benzer bulunmuştur. Ancak bu çalışmada majör kanama riski lepirudinden daha düşük bulunmuştur (28). Ayrıca, diğer bir çalışmada HBT ilişkili trombozu olan 460 hastanın tedavisinde etkinliği %90 bulunmuştur (29).

Lepirudin rekombinant hirudin türevidir ve trombine indirekt olarak bağlanan bir moleküldür. Başlangıçta bolus uygulama sadece, hayatı tehdit eden tromboz ve bacak ampütasyon tehlikesi durumunda 0.2-0.4 mg/kg IV olarak uygulanmaktadır. Önerilen idame tedavi ise; 0.1 mg/kg/saat IV şeklindedir. Ancak serum kreatinin seviyesi > 1-4.5 mg/dL olduğunda, doz 0.05-0.01 mg/kg/saat şeklinde azaltılmalıdır. Bazal PTT'nin 1.5-2.5 katı olacak şekilde lepirudin doze edilmeli ve dört saat aralıklarla PTT takibi yapılmalıdır (8). Lepirudin kullanımını sınırlayan en önemli

yan etkisi %15.4 oranında görülen kanama komplikasyonudur (30). Özellikle kanama komplikasyonu %1.2-3.9 oranlarında ölümcül olabilmektedir (30,31). Kanama dışında ateş, anafilaksi, karaciğer enzimlerinde yükselme diğer yan etkilerindedir (32). Böbrek yetmezliği durumunda hedef PTT'nin en düşük seviyede tutulması, etkinliği azaltmadığı gibi kanama riskini de azaltmaktadır (8).

Argatroban sentetik L-arjinin türevi olan ve trombine direkt bağlanan bir antikoagülandır. Önerilen infüz-

**Tablo 1. Oral antikoagülan tedaviye geçişte sırayla izlenmesi gereken yollar\***

- 1 SH veya DMAH kesilmelidir.
- 2 DTİ veya alternatif antikoagülanlarla yeterli antikoagülasyon oluşturulmalıdır.
- 3 DTİ veya alternatif antikoagülanlar tedavi süresince ara verilmemelidir.
- 4 Trombosit sayısı normale gelinceye kadar OAK başlanmamalıdır (100-150.000).
- 5 OAK başlangıçta düşük dozda 2.5-5 mg başlanmalıdır.
- 6 Hedef INR değeri aşılmamalıdır.
- 7 OAK başlangıçta tek başına kullanılmamalıdır.

\* 18 no'lu kaynaktan alınmıştır.

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, DTİ: Direkt trombin inhibitörü, OAK: Oral antikoagülan, SH: Standart heparin.

**Tablo 2. HBT tedavisinde kullanılan ilaçlar\***

Antikoagülan	Kullanım şekli	Hedef doz	Eliminasyon	Yarı ömrü
<b>Direkt trombin inhibitörleri</b>				
Lepirudin	**Bolus: 0.2-0.4 mg/kg IV İdame: 0.1 mg/kg/saat IV	Bazal PTT x 1.5-2.5	Renal	80-180 dakika
Argatroban	Bolus: Yapılmaz İdame: 2 µg/kg/dakika IV ***0.5-1.2 µg/kg/dakika IV	Bazal PTT x 1.5-3	Hepatobilyer	40-50 dakika
Bivalirudin	Bolus: Yapılmaz İdame: 0.15-0.2 mg/kg/saat IV	Bazal PTT x 1.5-2	Enzimatik (%80) Renal (%20)	25 dakika
<b>Faktör Xa inhibitörleri</b>				
Danaparoid	**** Bolus: 2250 U IV  İdame: 400 U/saat x 4 saat ile başlanır, sonra 300 U/saat x 4 saat, ardından 200 U/saat ile devam edilir veya Bolus: 1250 U İdame: 2 x 2000 U /gün SC	Faktör-Xa x 0.5-0.8	Renal	24 saat
Fondaparinuks	***** 5, 7.5,10 mg/gün SC	-	Renal	17-20 saat

\* 7, 8, 20-23 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

\*\* Bolus, bacak ampütasyonu ve hayatı tehdit eden durumlarda önerilir.

\*\*\* Kalp yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, ciddi anazarka ve kardiyak cerrahi sonrası önerilen dozdur.

\*\*\*\* 60 kg < 1500 U, 60-75 kg 2250 U, 75-90 3000 U ve 90 kg > 3750 U.

\*\*\*\*\* 5 mg (< 50 kg), 7.5 mg (50-100 kg) ve 10 mg/gün (> 100 kg).

yon dozu 2 µg/kg/dakika şeklindedir. Ancak kalp yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, ciddi anazarka ve kardiyak cerrahi sonrası ise argatrobanın klerensi azalacağı için; doz 0.5-1.2 µg/kg/dakika olarak uygulanmalıdır. DTİ içerisinde INR'yi en fazla uzatan ajan argatrobandır (8,22). Bu yüzden argatroban kullanımında; oral antikoagülana geçiş, tromboz tam kontrol sağlanıncaya kadar ertelenmelidir. Çünkü antikoagülanla birlikte kullanıldığında çok erken dönemde etkin INR değerine ulaşılabilmektedir. Ancak kısa yarı ömrü nedeniyle, özellikle majör cerrahilerde (örn. kardiyak cerrahide, %1.1) kanama riskini azaltması oldukça önemlidir (17).

Bivalirudin 20 aminoasit içeren peptid yapıda nonheparin antikoagülandır. Genellikle enzimatik yolla metabolize olduğundan hem renal hem de hepatik yetmezlik durumunda kullanılma avantajı vardır. Ancak etki süresinin kısa olması yeni trombus oluşma riski açısından önemli bir dezavantajdır. Önerilen dozu IV yolla 0.15-0.2 mg/kg/saat şeklindedir (8).

HBT gelişmesi durumunda vena kava filtresi kullanımı ile ilgili yeterli veri olmamasına karşın, filtre kullanımının HBT'yi daha komplike hale getirebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle akut HBT'de vena kava filtresi kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca, yine aktif kanaması olmayan olgularda profilaktik trombosit süspansiyonu verilmemelidir. Diğer yandan HBT gelişen olgularda klinik olarak derin ven trombozu şüphesi olmasa da, rutin alt ekstremitte Doppler ultrasonografi (USG) yapılması önerilmektedir (8). Bizim olgumuzda da trombosit değeri  $7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'ye düşmesine karşın trombosit süspansiyonu verilmemiştir ve yine çekilen alt ekstremitte Doppler USG'de derin ven trombozu saptanmamıştır.

HBT geçici bir durumdur ve trombosit sayısı birkaç gün ile birkaç haftada normale dönmektedir. Ancak HBT antikorları birkaç hafta ile birkaç ay arasında dolaşımda kalmaktadır (33). Fondaparinuks kullanımı ile beraber trombosit sayısının 2-9 günde, ortalama ise 3.7 günde normal sınırlara ulaştığı bildirilmektedir (34,35). Bizim hastamızda altıncı günde trombosit sayısı  $167 \times 10^3/\mu\text{L}$  değerine ulaşmıştır. Sonuç olarak; HBT nadiren gelişse de tedavisi güç bir durumdur ve klinik pratikte tedavisine özenle yaklaşılması gerekmektedir. Bizim olgumuz ciddi trombositopeni ile başvurmasına karşın fondaparinuksla başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008; 112: 2606-15.
2. Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood Rev* 2002; 16: 77-80.
3. Baglin TP. Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis syndrome (HIT): diagnosis and treatment. *Platelets* 1997; 8: 72-82.
4. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest* 2007; 131: 1644-9.
5. Levine RL, McCallum D, Hursting MJ. How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest* 2006; 130: 631-2.
6. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. *Chest* 2004; 126: 311-37.
7. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thrombosis Journal* 2005; 3: 14.
8. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff MA. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> ed). *Chest* 2008; 133: 340-80.
9. Demir M, Duran E, Yigitbasi O, Vural O, Kurum T, Yuksel M, et al. Incidence of antiheparin-platelet factor 4 antibodies and heparin-induced thrombocytopenia in Turkish patients undergoing cardiac surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007; 13: 279-84.
10. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006; 108: 2937-41. Epub 2006 Jul 20.
11. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
12. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1999; 106: 629-35.
13. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502-7.
14. Akagün T, Sönmez M, Yılmaz M ve ark. Heparinin indüklediği trombositopenide fondaparinuks tedavisi: Olgu sunumu. *International Journal of Hematology and Oncology* 2006; 16: 141-4.
15. Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1996; 92: 494-7.
16. Sünmez S, Okumuş G, Kıyan E, Ece T, Arseven O. A case of heparin induced thrombocytopenia treated with lepirudin infusion: case report. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 185-8.
17. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 361-9.
18. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Rev Med* 1989; 40: 31-44.

19. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 66-70.
20. Bauer KA. New anticoagulants. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 509-15.
21. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/MAY\\_PI/Arixtra\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/MAY_PI/Arixtra_PI.pdf)
22. Hassell K. Heparin-induced thrombocytopenia: Diagnosis and management. *Thromb Res* 2008; 123: 16-21.
23. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2003; 1: 1471-8.
24. Rubin N. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis (HIT) in pregnancy with fondaparinux. *Blood* 2003; 102: 4190.
25. Warkentin T, Maurer B, Aster R. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356: 2653-5.
26. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Haemost* 2008; 99: 779-81.
27. Turpie AG. The safety of fondaparinux for the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Expert Opinion on Drug Safety* 2005; 4: 707-21.
28. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 950-7.
29. Ortel TL, Chong BH. New treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Sem Hematol* 1998; 35: 26-34.
30. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A; Hit Investigators Group. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia - results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2428-36.
31. Tardy B, Lecompte T, Boelhen F, Tardy-Poncet B, Elalamy I, Morange P, et al; GEHT-HIT Study Group. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood* 2006; 108: 1492-6. Epub 2006 May 11.
32. Lepirudin Intravenous. Monograph-Lepirudin. Medscape. com
33. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286-92.
34. Bradner J, Hallisey RK, Duter DJ. Fondaparinux in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2004; 104: 1775.
35. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: A potential new therapy for HIT. *Hematology* 2005; 10: 271-5.