



Tirofiban Tedavisi Sonrası Gelişen Trombositopeni Olgusu

Nusret Açıköz*, Necip Ermiş*, Mehmet Cansel*, Jülide Yağmur*,
Hasan Pekdemir*, Ramazan Özdemir*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Trombositler birçok kardiyovasküler olayda merkezi role sahiptirler. Tirofiban, trombosit agregasyonunu önleyen bir glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptör inhibitörüdür. Bu olguda tirofiban tedavisi sonrası gelişen trombositopeni ve trombositopeni yapan diğer nedenlerin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Tirofiban, Trombositopeni, GP IIb/IIIa İnhibitörleri

A Case with Thrombocytopenia Developing after Tirofiban Treatment

Platelets have a central role in many cardiovascular events. Tirofiban is a glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor inhibitor that prevents platelet aggregation. In this report, it was aimed to review the thrombocytopenia induced by tirofiban treatment and other causes of thrombocytopenia.

Key Words: Tirofiban, Thrombocytopenia, GP IIb/IIIa Inhibitors

Akut koroner sendrom, mortalitenin ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir. Glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptör blokerleri akut koroner sendrom ve girişimsel kardiyolojide kullanılan antiplatelet ajanlardır.^{1,2} GP IIb/IIIa reseptör blokerlerinin türleri 3 geniş grupta yer alır. Bunlar: Glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörü için monoklonal antikor parçası, abciximab gibi; Tirofiban ve eptifibatide gibi intravenöz peptid ve peptid dışı küçük molekül inhibitörleri ve ksemilofiban, orbofiban, sibrofiban ve roksifiban gibi oral GP IIb/IIIa reseptör blokerleridir.³ Ülkemizde ise sadece tirofiban kullanılmaktadır. Bu ajanlara bağlı yan etki olarak trombositopeni gelişebilir ve sıklığı %1-5 olarak bildirilmiştir.⁴

Bu yazıda kliniğimizde akut koroner sendrom nedeniyle girişimsel tedavi uygulanan ve sonrasında tirofiban tedavisi başlanan hastada gelişen trombositopeni ile birlikte trombositopeni yapan diğer nedenlerin gözden geçirilmesini amaçlandı.

Olgu

Göğüs ağrısı ile kliniğimize sevk edilen yetmiş yaşındaki kadın hasta akut koroner sendrom tanısıyla kabul edildi. Özgeçmişinde hipertansiyonu olan hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde kan basıncı 145/80 mmHg, nabız 90 atım/dakika olarak bulundu. Kardiyak muayene ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın EKG'sinde normal sinüs ritmi ve D2, 3, aVF ile V5-6 derivasyonlarında ST

segment depresyonu ve T dalga negatifliği saptandı. Kardiyak enzimlerinde yükseklik tespit edilen hastanın tam kan sayımı ve diğer rutin biyokimyasal tetkiklerinde anormallik saptanmadı.

Hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografide sağ koroner arterde uzun segment %80 darlık tespit edilen hastanın diğer koroner arterlerinde önemsiz darlıklar tespit edildi. Sağ koroner arterin proksimalindeki uzun lezyona perkütan koroner girişim ve stent (30x25 mm) başarıyla uygulandı. Hastada herhangi bir komplikasyon olmadı ve hasta koroner yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın sağ koroner arterindeki lezyonun uzun ve trombüslü olması nedeniyle aldığı asetil salisilik asit, klopidogrel, metoprolol süksinat, heparin ve perlinganit tedavisine tirofiban infüzyonu (0.15 µg/kg/dk) eklendi. İşlem öncesi trombosit sayımı 281×10⁹/L olan hastanın tirofiban tedavisine başlandıktan 2 saat sonra sheat yerinde kanama olması üzerine hastanın tam kan sayımı yapıldı ve trombositleri 7×10⁹/L olarak saptandı. Yapılan periferik yayması trombositopeni ile uyumlu olduğundan hastanın asetil salisilik asit, klopidogrel, heparin ve tirofiban tedavisi kesildi. Hastaya acil trombosit süpsansiyonu verildi. Tedavisi sonrası trombositleri 27×10⁹/L olması üzerine 2. kez trombosit süpsansiyonu verildi. Daha sonraki takiplerde trombositler tedavinin 2. gününde 66×10⁹/L, 3. gününde ise 86×10⁹/L olarak tespit edildi. Hastada kanama bulgularının olmaması ve periferik yaymasında yeterli trombositlerin olması üzerine tekrar asetil salisilik asit, klopidogrel ve heparin tedavisine başlandı.

Başvuru Tarihi: 26.01.2010, Kabul Tarihi: 01.04.2010

Takiplerinde trombositopeniye rastlanmayan hasta taburcu edildi.

Tartışma

Trombosit hücre yüzeyinde yerleşmiş olan GP IIb/IIIa reseptörleri trombosit agregasyonunun temelini oluşturur. Trombosit aktivasyonu yapısal bir değişikliği indükleyerek dolaşımdaki fibrinojenlerin trombosit üzerindeki GP IIb/IIIa reseptörlerine bağlanmasına izin vererek trombosit agregasyonuna olanak sağlar. Bu durum trombüs formasyonuna neden olacak trombosit agregasyonunda son ortak yolu oluşturur. Bu reseptörlerin bulunması ile birlikte GP IIb/IIIa reseptör blokerleri klinikte kullanılmaya başlanılmıştır.

Akut koroner sendrom tanısıyla kliniğimize kabul edilen hastaya koroner lezyonunun uzun ve trombüslü olması nedeniyle tirofiban infüzyonu başlandı. Tirofiban infüzyonundan sonra trombositopeni gelişti. Hastada trombositopeni yapacak diğer nedenlerin de iyi araştırılması gerekir. Kinin, antibiyotikler (vankomisin, rifampisin gibi), nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar trombositopeniye neden olabilecek diğer ilaçlar olup⁵ olgumuzda sadece antihipertansif ilaç kullanma öyküsü vardı.

Psödötrombositopeni trombosit kümeleşmesine bağlı bir durum olup gerçek bir durum değildir.⁶ Psödötrombositopeni sodyum sitratlı bir kan örneği kontrol edilerek veya bir kan yaymasıyla dışlanabilir. Olgumuzda da tekrarlayan sitratlı kan örnekleri ile bu tanı dışlandı.

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) trombositopeni yapabilecek bir durum olup protombin zamanı, aktive parsiyel tromboplasti zamanı, fibrinojen ve fibrin seviyesine bakılıp, bu değerlerin normal olmasıyla ekarte edilebilir. Olgumuzda bu değerler normaldi.

Heparin trombositopeniye neden olabilecek diğer bir durumdur. Heparin tarafından indüklenen trombositopeni (heparin induced trombositopeni= HIT) genellikle ikiye ayrılır. Tip I HIT immün aracılıklı değildir. Tip II HIT ise immün aracılıklı olup trombositlerden salınan trombosit faktör 4 (PF4) ile heparinin oluşturduğu komplekse karşı oluşan antikörler ile oluşmaktadır. İlk kez heparin kullanan kişilerde tedavinin 7-14. günleri arasında başlamaktayken daha önce heparin kullanmış kişilerde tekrar heparin kullanımını izleyen ilk saatlerde de başlayabilir. Tanı için PF4'e karşı oluşan antikörlerin enzim-linked immünsorbed assay (ELİSA) testi ile gösterilmesi büyük önem taşır.⁷ Olgumuzda ELİSA testi yapılmadı ancak hastanın daha önceden heparin kullanmaması ve

trombositopeninin akut gelişmesi HIT lehine olmayan bulguları.

GP IIb/IIIa reseptör blokerleri trombositopeniye neden olabilir. Trombositopeni çok erken dönemlerde sıklıkla ilk 24 saat içinde bazen de ilk birkaç saat içinde gelişebilmektedir. Trombositopeni gelişme riski %1-5 civarındadır.⁴ Olgumuzda tirofiban infüzyonunun ikinci saatinde sheat yerinde kanama olmasıyla birlikte yapılan kan sayımında trombositopeni saptandı. Olgumuzda gelişen trombositopeni erken saatlerdeydi. Tirofiban kesilip trombosit infüzyonu verilen hastanın trombositleri yeterli düzeye ulaşıldıktan sonra tekrar heparin infüzyonuna başlandı. Heparin infüzyonundan sonra yapılan takiplerinde trombositopeni gelişmedi. Bu durum trombositopeninin nedeninin tirofiban bağlı olduğunu düşündüren bir bulgudur. Tirofibanın trombositopeni yapıcı mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte immünolojik nedenler düşünülmektedir.^{8,9} Literatürde tirofiban tedavisinden sonra trombositopeni gelişen birçok olgu sunumu vardır.¹⁰⁻¹² Bu yazıda da kendi kliniğimizde tirofiban sonrası gelişen trombositopenili bir olgu sunduk.

Sonuç olarak, tirofiban kardiyolojide sık kullanılan bir tedavi ajanı olup, olgumuzda olduğu gibi nadir durumlarda trombositopeniye yol açabilir. Bu durum hastalarda hayatı olumsuz etkileyen ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu yüzden tirofiban başlanılan tüm hastalar hematolojik yönden yakından takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Boersma E, Harrington EA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a metaanalysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359(9302):189-98.
2. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:26-32.
3. Özmen F, Atalar E, Özer N. Akut koroner sendromda trombositler ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri. *Türk J Cardiol* 2007;10:91-100.
4. Abrams CS, Cines DB. Thrombocytopenia after treatment with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Curr Hematol Rep* 2004;3:143-47.
5. Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: an overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 1999;362-66.
6. Holmes MB, Kabbani S, Watkins M, Battle RW, Schneider DJ. Abciximab associated pseudothrombocytopenia. *Circulation* 2000;101:938-39.
7. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT and antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2003;497-519.
8. Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, Curtis BR, Malik M, Levine S, Lind RN, Pereira J, Aster RH. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatide. Thrombocytopenia after tirofiban is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. *Blood* 2002;100:2071-6.
9. Curtis B, Swyers J, Divgi A, McFarland J, Aster R. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab coated platelets. *Blood* 2002;99:2054-9.

Tirofiban Tedavisi Sonrası Gelişen Trombositopeni Olgusu

10. Eryonucu B, Tuncer M, Erkoç R. Repetitive profound thrombocytopenia after treatment with tirofiban: a case report. *Cardiovasc Drugs Therapy* 2004;18:503-5.
11. Demirkan B, Guray Y, Guray U, Korkmaz S. Differential diagnosis and management of acute profound thrombocytopenia by tirofiban: a case report. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:77-8.
12. Beiras-Fernandez A, Kowert A, Jiru P, Weis M, Spannagl M, Reichart B, Schmoeckel M. Acute profound thrombocytopenia after treatment with tirofiban and off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2009;87(2):629-31.

İletişim Adresi: Yrd.Doç.Dr. Nusret AÇIKGÖZ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA
Cep tel:0-533-4241926
İş tel: 0-422-3410660/4504
E-mail: nusretacikgoz@hotmail.com