

Recidivne tromboze arterij spodnjega uda pri bolniku s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom – Prikaz primera

Recurrent lower limb arterial thrombosis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia – Case report

Blanka Mahne,¹ Mladen Gasparini,² Matija Kozak³

Izvleček

Izhodišča: S heparinom povzročena trombocitopenija (HIT) je imunsko pogojeno dogajanje, ki je posledica vnosa heparina v terapevtske ali profilaktične namene. Značilna je trombocitopenija, ki se ji lahko pridružijo arterijske ali/in venske tromboze; v tem primeru govorimo o s heparinom povzročeni trombocitopeniji s trombozo (HITT). Nепrepoznani HIT lahko vodi do hudih zapletov, vključno z amputacijo udov in smrtjo.

Prikaz primera: Opisujemo primer bolnika, pri katerem je prišlo 29 dni po revaskularizaciji srca do ponavljajočih se trombotičnih zapor arterij desnega spodnjega uda in tromboze poplitealne vene ob trombocitopeniji, povzročeni s heparinom. Pri bolniku je bila zaradi trombotične okluzije arterije desnega spodnjega uda ob kritični ishemiji opravljena trombektomija povrhnje femoralne, podkolenske in zadajšnje golenske arterije. Poseg je bilo potrebno še trikrat ponoviti zaradi ponavljajočih se arterijskih tromboz na istem mestu. Vrednost trombocitov, ki je bila že ob sprejemu znižana ($124 \times 10^9/l$), se je po 5 dneh dodatno znižala na $53 \times 10^9/l$. Po postavitvi suma na HIT, ukinitvi heparina in uvedbi fondaparina se tromboze niso več ponovile. Bolnik je okreval brez večjih posledic.

Zaključki: Pri 1–3 % bolnikov po srčni operaciji pride do trombocitopenije (HIT), povzročene s heparinom. Zato je potrebno pri teh bolnikih dosledno upoštevati mednarodna priporočila glede pooperativnega spremljanja števila trombocitov, točkovanja predtestne verjetnosti za HIT in laboratorijskega testiranja, da HIT ne spregledamo. Do HIT s trombozo (HITT) lahko pride tudi več dni po izpostavitvi heparinu. Zato je ob klinični sliki akutne tromboze in obenem trombocitopenije potrebno pomisliti na HIT. Pooperativni HIT je povezan z višjo obolevnostjo in smrtnostjo, zato je zgodnje prepoznavanje nujno za ustrezno ukrepanje.

Abstract

Background: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an immune-mediated disorder following heparin therapy presenting with thrombocytopenia and associated arterial or/and venous thrombosis (heparin induced thrombocytopenia with thrombosis–HITT). Unrecognised HIT can lead to severe complications like limb amputation and death.

Case report: We report a case of a patient who presented with HIT-associated recurrent lower limb arterial thrombotic occlusions and popliteal venous thrombosis 29 days after coronary bypass graft surgery. The patient underwent urgent thrombectomy of superficial femoral, popliteal and posterior tibial artery. Because of recurrent thrombotic occlusions of lower limb arteries three surgical revisions were performed. The platelet count decreased from $124 \times 10^9/l$ to $53 \times 10^9/l$ on the fifth day after the first intervention. After clinical suspicion of HIT, heparin was discontinued and fondaparinux was started. Arterial thrombosis did not recur and the patient recovered without consequences.

¹ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Izola

² Oddelek za kirurgijo, Splošna bolnišnica Izola

³ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

Blanka Mahne, e: blanka.mahne@sb-izola.si

Ključne besede:

HIT; arterijska tromboza; venska tromboza; srčna operacija; trombektomija

Key words:

HIT; arterial thrombosis; venous thrombosis; cardiac surgery; thrombectomy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017; 86:63–9.

Prispelo: 1. 8. 2016

Sprejeto: 10. 11. 2016

Conclusions: HIT occurs in 1–3 % of patients after cardiac surgery. Strict following of international guidelines regarding the frequency of platelet count monitoring, assessing probability for HIT and laboratory testing is mandatory in order not to miss the diagnosis of HIT. HIT can manifest clinically several days after the first exposure to heparin. If a patient presents with acute thrombosis and thrombocytopenia, HIT should be suspected. Postoperative HIT is associated with higher morbidity and mortality. Early recognition is crucial to prevent severe complications and death.

Uvod

S heparinom povzročena trombocitopenija (HIT) je imunsko pogojeno dogajanje, ki je posledica dajanja heparina v terapevtske ali profilaktične namene. Pojavlja se pri 0,5–5 % bolnikov, ki so izpostavljeni heparinu; najpogosteje nefrakcioniranemu heparinu, manj pogosto nizkomolekularnim heparinom. Pri HIT prihaja do nastanka protiteles proti trombocitnemu faktorju 4 (TF₄), ki tvori kompleks s heparinom. Protitelesa se skupaj s kompleksom heparin-TF₄ vežejo na trombocite, kar povzroči aktivacijo in agregacijo trombocitov. Ob tem pride do nadaljnega sproščanja TF₄, aktivacije koagulacijskega sistema ter pospešenega nastajanja trombina (1). Posledica vseh teh procesov je trombocitopenija, ker makrofagi take trombocite odstranjujejo iz obtoka. Aktivacija trombocitov pa aktivira koagulacijsko lestvico, zato lahko pride do nastanka arterijskih in/ali venskih tromboz. TF₄ se lahko veže tudi na heparinu podobne molekule v endotelu. Ko se na ta kompleks veže še protitelo, pride do okvare endotela. To pospeši trombotični proces (2). Trombocitopenija se najpogosteje pojavi 5–10 dni po začetku zdravljenja s heparinom; značilen je padec trombocitov pod $150 \times 10^9/l$ oz. padec za več kot 50 % izhodiščne vrednosti (3). S točkovalnikom 4T (Tabela 1) ocenimo predtestno verjetnost za HIT (4). Ob srednji ali visoki predtestni verjetnosti za HIT je potrebna takojšnja prekinitev vnosa heparina, uvedba zdravljenja z neheparinskim antikoagulacijskim zdravilom ter izpeljava

laboratorijske diagnostike za potrditev HIT. Sprva opravimo test ELISA, s katerim iščemo prisotnost protiteles proti kompleksu TF₄/heparin. Test je zelo občutljiv, a manj specifičen, zato je potrebno pri pozitivnih vrednostih opraviti še enega od funkcijskih testov (5). S funkcijskimi testi ugotavljamo sposobnost teh protiteles, da aktivirajo trombocite. Poleg testa sproščanja serotonina (SRA) in agregacijskega testa HIPA (*angl.* heparin-induced platelet aggregation assay) se v zadnjem času kot funkcijski test vse bolj uveljavlja test določanja aktivacije trombocitov s pretočno citometrijo, ki se je izkazal kot zanesljiv test za potrditev HIT (6).

Predstavljamo primer bolnika, pri katerem je prišlo 29 dni po revaskularizaciji srca do ponavljajočih se trombotičnih zapor arterij desnega spodnjega uda in tromboze poplitealne vene ob trombocitopeniji, povzročeni s heparinom.

Prikaz primera

63-letni bolnik je bil sprejet na kirurški oddelek zaradi nekaj dni trajajočih bolečin v desni nogi, ki so se v zadnjih urah stopnjevale. Štiri tedne pred sprejemom je bil hospitaliziran v drugi ustanovi zaradi netransmuralnega miokardnega infarkta. Koronarografija je pokazala hudo trižilno koronarno bolezen s subtotalno zožitvijo ustja leve koronarne arterije in pomembnimi zožitvami drugih koronarnih arterij. Po posegu so mu vstavili v aorto balonsko

črpalko, ob kateri je prejemal stalno infuzijo z nefrakcioniranim heparinom. Opravljena je bila nujna revaskularizacija miokarda, ki pa so jo odložili za tri dni zaradi visokega tveganja za krvavitev ob dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju, ki ga je prejel na terenu. Po posegu je prejemal profilaktični odmerek nizkomolekularnega heparina subkutano (enoxaparin 6000 i.e. subkutano/24 ur) do dneva pred odpustom. Potek po operaciji je bil brez posebnosti. Ob odpustu je od terapije prejemal: Aspirin 100mg, statin, inhibitor ACE, zaviralec beta receptorjev, nesteroidni antirevmatik ter inhibitor protonske črpalke.

Ob sprejemu v našo bolnišnico je bila desna noga hladna, lividna, brez tipnih perifernih pulzov. Ostali somatski status je bil v mejah normale. Opravili smo urgentno računalniško-tomografsko angiografijo (CTA), ki je pokazala zaporo desne povrhnje femoralne arterije (AFS – arteria femoralis superficialis) pri izstopu iz adduktornega kanala, za-

poro podkolenske arterije (AP – arteria poplitea) ter zaporo vseh treh golenskih arterij. Bolnika smo urgentno operirali ter skozi poplitealni pristop odstranili strdek iz AFS, AP in zadajšnje golenske arterije (ATP – arteria tibialis posterior). Po posegu je prejemal standardni heparin (5000 i.e. subkutano/8 ur). Naslednje jutro je bila desna noga spet hladna, zato smo se odločili za revizijo in odstranili veliko na novo nastalih trombotičnih mas v AFS in AP. Med posegom smo opazili tudi trombozo pripadajoče poplitealne vene. Po posegu je bila desna noga topla, s tipnim poplitealnim pulzom. Bolnik je spet prejemal standardni heparin (5000 i.e. subkutano/8 ur). Dva dni kasneje je bolnik ponovno pričel tožiti za bolečinami v desnem stopalu. Ponovljena CTA je pokazala popolno zaporo AFS, AP in vseh treh golenskih arterij. Spet smo se odločili za trombektomijo ter odstranili obsežne bele trombe iz AFS, AP in ATP. Tudi po tretji operaciji je bolnik prejemal standardni heparin, ki

Tabela 1: Ocenjevanje predtestne verjetnosti za nastanek HIT – točkvalnik 4T (thrombocytopenia, timing, thrombosis, absence of other explanations) (prirejeno po (3)).

Točke	2	1	0
Trombocitopenija – znižanje trombocitov	>50 % ali za ≥ 20 % glede na najvišjo vrednost	30–50 % ali 10–19 % glede na najvišjo vrednost, ali > 50 % po kirurškem posegu	<30 % ali < 10 % glede na najvišjo vrednost
Pojav trombocitopenije ali drugih posledic HIT (čas-dnevi)	5–10 ali ≤ 1 ob predhodni izpostavljenosti heparinu (30 dni)	>10 ali nejasno ali <1 ob nedavni izpostavljenosti heparinu (31–100 dni)	<4 (brez predhodne izpostavljenosti heparinu)
Tromboza ali druge posledice HIT	dokazana nova tromboza ali kožne nekroze ali akutna sistemska reakcija po intravenskem dajanju nefrakcioniranega heparina	napredovanje ali ponovitev tromboze ali eritemske spemembe na koži ali sum na trombozo (nedokazan)	nič
Drugi razlogi za znižanje trombocitov	ni očitnih	možni	jasni-prisotni

Predtestna verjetnost (točke): 6–8 velika, 4–5 srednja, 0–3 majhna.

smo ga šesti dan po sprejemu zamenjali z nizkomolekularnim heparinom v polnem odmerku (dalteparin 7.500 i.e. subkutano/12 ur). Četrty dan po zadnji operaciji se je spet pojavila akutna ishemija desne noge, zaradi katere je bila ponovno potrebna kirurška trombektomija.

V laboratorijskih izvidih je bila že ob sprejemu prisotna blaga trombocitopenija ($124 \times 10^9/l$), ob kontrolah je število trombocitov postopoma upadalo. 5. dan hospitalizacije je bilo število trombocitov $53 \times 10^9/l$. Glede na ponavljajoče se arterijske tromboze, ugotovljeno vensko trombozo, trombocitopenijo in izpostavljenost heparinu smo postavili sum na s heparinom inducirano trombocitopenijo. Po točkovalniku 4T smo ugotovili visoko predtestno verjetnost za HIT. Odvzeli smo serologijo na protitelesa HIT, ukinili nizkomolekularni heparin ter uvedli zdravljenje s fondaparinom. Čeprav ni povsem priznan kot zdravilo za zdravljenje HIT, verjetno sodi med najbolj uporabljana zdravila za to bolezen (7).

Imunološke preiskave so pokazale prisotnost protiteles HIT (ELISA imunološki test); tudi funkcijski test za HIT je bil pozitiven.

Ob zdravljenju s fondaparinom se tromboze niso več ponovile, število trombocitov se je postopoma zvišalo. Po normaliziranju števila trombocitov smo uvedli antikoagulantno zdravljenje s kumarini. Ob odpustu je bila noga topla, s tipnimi stopalnimi pulzi nad ATP. Ob ambulantni kontroli 1 mesec po hospitalizaciji je bila noga normalno prekrvljena. Bolnik je navajal le blažje mravljinčene prstov desne noge.

Zaradi trombocitopenije, ki je bila prisotna že ob sprejemu, hitrega upada trombocitov ter ponavljajočih se tromboz, ki so se pojavile že 2. dan po operaciji smo posumili, da je HIT posledica predhodne izpostavitve heparinu med

hospitalizacijo zaradi netransmuralnega miokardnega infarkta. 5. dan po kirurški revaskularizaciji srca je znašala vrednost trombocitov $215 \times 10^9/l$, 7. pooperativni dan (dva dneva pred odpustom) pa $70 \times 10^9/l$. Vse to je že pred odpustom po srčni operaciji nakazovalo HIT.

Razpravljanje

Po srčnih operacijah je trombocitopenija pogosta zaradi hemodilucije, krvavitve ob operaciji in destrukcije trombocitov ob stiku z napravo za zunanjelesni krvni obtok (8). Večinoma velja, da se število trombocitov po srčni operaciji zniža za povprečno 38 % takoj po operaciji, njihovo število pada še 1. in 2. dan po operaciji, nato prične naraščati ter se postopoma zviša na raven pred posegom (9). Če nastopi trombocitopenija 4. dan po operaciji ali če vztraja več kot 4 dni po srčni operaciji je potrebno pomisliti na HIT (10). Mednarodne smernice ameriškega torakalnega združenja iz leta 2012 priporočajo pri bolnikih, pri katerih je predtestno tveganje za razvoj za HIT več kot 1 % (vsi bolniki s srčno operacijo) merjenje trombocitov v krvi na 2 do 3 dni od 4. dne po izpostavitvi heparinu do 14. dne ali do ukinitve heparina (11). Pri opisanem bolniku po srčni operaciji je ocenjeno predtestno tveganje za razvoj HIT presežalo 1 %. Opravili so kontrole hemograma, a pomena padca števila trombocitov od $215 \times 10^9/l$ 5. dan na $70 \times 10^9/l$ 7. dan po operaciji niso prepoznali. Po kliničnem točkovalniku 4T je imel bolnik visoko predtestno verjetnost za HIT, zato bi bilo potrebno opraviti laboratorijsko testiranje, ukiniti heparin ter uvesti zdravljenje z neheparinskim antikoagulacijskim zdravilom. Nezdravljen HIT namreč povzroči trombozo v 50–89 % primerov (12), do katere je tudi prišlo pri opisanem bolniku. Samo ukinitve heparina ni dovolj za prepreči-

tev trombotičnega dogodka, saj je kljub ukinitvi heparina 30-dnevno tveganje za razvoj tromboze še 19–52 % (12).

Ob sprejemu bolnika z arterijsko trombozo v našo ustanovo smo opravili hemogram, ki je že ob sprejemu pokazal blago trombocitopenijo. Kontrole hemograma so bile opravljene vsak dan, pomemben padec trombocitov (več kot 50 % izhodne vrednosti) je bil ugotovljen 5. dan hospitalizacije in takoj postavljen sum na HIT. Pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni heparinu v zadnjih 100 dneh, mednarodne smernice priporočajo določitev trombocitov pred pričetkom zdravljenja s heparinom ter ponovno določitev čez 24 ur (11). Krvno sliko smo sicer spremljali, a smo povezavo med HIT in predhodno izpostavitvijo heparinu prepoznali prepozno.

Pri bolnikih po srčnih operacijah so pri 30–50 % bolnikih prisotna HIT protitelesa, a se HIT razvije le pri 1–3 % bolnikov (13). Za serološko diagnozo HIT se uporablja encimski imunski test (ELISA), s katerim določamo prisotnost protiteles HIT. Test je dobro občutljiv (97–100 %), a manj specifičen (46–89 %). Klinično uporabna je le negativna napovedna vrednost. Pozitivna napovedna vrednost je za klinično uporabo neprimerna, saj je test lahko lažno pozitiven tudi pri več kot 50 % testiranj (14). Preiskava tudi ni dostopna ves čas, zato se ob sumu na HIT poslužujemo kliničnega točkovalnika, s katerim določimo predtestno verjetnost za HIT in se glede na predtestno verjetnost odločamo za ustrezno ukrepanje. Največ se uporablja najbolj preverjen klinični točkovalnik 4T, ki ima pri nizki predtestni verjetnosti za HIT visoko negativno napovedno vrednost; pri zmerni ali visoki verjetnosti za HIT pa je manj zanesljiv, zato je tedaj potrebno opraviti serološko testiranje na HIT, ukiniti heparin ter uvesti neheparinsko antikoagulantno zdravljenje (7).

Po točkovalniku 4T smo ocenili visoko predtestno verjetnost za HIT, kar je bila osnova za nadaljnje ukrepanje.

Assman in sod. so v retrospektivni analizi ugotovili, da so napovedni dejavniki za nastanek HIT pri bolnikih po srčnih operacijah: ledvična insuficienca, intravenski vnos heparina 3 dni ali več, predhodni perkutani poseg na koronarnem žilju v zadnjih 4 tednih, nujna oz. urgentna operacija, podaljšan čas zunajtelesnega krvnega obtoka in srčno popuščanje (15). V našem primeru je imel bolnik tele dejavnike tveganja za HIT: 3 dni pred srčno operacijo je ob intraaortni črpalki prejemal standardni heparin, opravljeno je imel nujno revaskularizacijo srca, imel je tudi koronarografijo, sicer brez perkutanega posega. V tej raziskavi so ugotovili, da pojav HIT po srčnih operacijah pomeni povečano tveganje za ledvično odpoved, infekcijske in trombotične zaplete in smrt. Do podobnih zaključkov so prišli Kerendi in sod., ki so od l. 2002 do l. 2005 spremljali 113 bolnikov, pri katerih je prišlo do HIT po srčnih operacijah. Ugotovili so, da so ti bolniki bolj ogroženi za ledvično odpoved, ishemijo udov in smrt (25 % proti 15 % v kontrolni skupini) (16).

Trombocitopenija se pri HIT najpogosteje pojavi 5–10 dni po začetku zdravljenja s heparinom (3). Pri 3–5 % bolnikov pride do zakasnjene HIT, ki se lahko pojavi do 3 tedne po prenehanju izpostavitve in se navadno pokaže s trombocitopenijo in novonastalo trombozo (17). Sprva smo predvidevali, da gre pri našem bolniku za zakasnjeno obliko HIT, po pridobitvi dokumentacije iz kardiokirurškega centra pa smo zaključili, da je bil glede na upad trombocitov (iz vrednosti $215 \times 10^9/l$ 5. dan po operaciji na $70 \times 10^9/l$ 7. dan) HIT prisoten že ob odpustu po srčni operaciji, čeprav brez kliničnih znakov za trombozo.

Po prenehanju izpostavitve heparinu se pri 65 % bolnikov število trombocitov v enem tednu normalizira. Trombocitopenija, ki je prisotna dlje časa, je kazalec hujše oblike bolezni (18). Kljub normalizaciji števila trombocitov ostaja tveganje za trombozo še 4–6 tednov po prenehanju izpostavitve heparinu zaradi protiteles, ki so prisotna v krvi še 50–85 dni (19). Če bolnik z visokim titrom protiteles ponovno prejme heparin, nastopi takojšnja trombocitopenija in HIT.

Pri našem bolniku smo ugotavljali prisotnost trombocitopenije ob sprejemu na kirurški oddelek (21 dni po zadnjem vnosu heparina v času po revaskularizaciji srca), kar je kazalo na hujšo obliko bolezni. Ob ponovnem prejetju heparina se je trombocitopenija še poglobila, prišlo je do recidivov arterijske tromboze ter do tromboze poplitealne vene.

Pri bolnikih s HIT so na splošno bolj pogoste venske kot arterijske tromboze (11). Nasprotno velja pri bolnikih po srčnih operacijah, pri katerih so bolj pogoste arterijske tromboze (8). Arterijske tromboze lahko vodijo v ishemijo spodnjih udov, manj pogosto pride do možganske kapi, miokardnega infarkta, tromboze presadkov, arterij zgornjih udov, renalnih in spinalnih arterij. Pri 5–10 % bolnikov, pri katerih je ob HIT po srčni operaciji prišlo do arterijske tromboze, je bila potrebna amputacija (20). Ishemije spodnjih udov so pri bolnikih po srčnih operacijah bolj pogoste; najverjetneje zaradi hkrati prisotne ateroskleroze perifernih arterij (21).

Le pri do 50 % bolnikov s HIT pride do venske ali arterijske tromboze, kar govori v prid temu, da obstajajo še dodatni dejavniki tveganja za nastanek tromboze (11). Walenga in sod. v članku, ki govori o mehanizmu nastanka tromboz pri HIT, predpostavljajo, da morajo biti tudi za nastanek tromboze pri HIT izpolnjeni

pogoji Virchowove triade: hiperkoagulabilno stanje, staza in poškodba žilnega endotela (22). Tako lahko predvidevamo, da je pri našem bolniku prišlo do arterijske tromboze zaradi kombinacije hiperkoagulabilnega stanja ob HIT in verjetno prej obstoječe aterosklerotično spremenjene žilne stene. Zaradi venske staze ob prehodni slabši mobilnosti ob posegu in hiperkoagulabilnem stanju ob HIT pa je prišlo še do tromboze poplitealne vene.

V literaturi je opisanih več primerov ishemije udov ob HIT po srčnih operacijah. Kreidiy in sod. so v članku iz l. 2004 predstavili primer dveh bolnikov, pri katerih je prišlo do akutne ishemije uda ob HIT po srčni operaciji. V prvem primeru je šlo za akutno ishemijo roke, zaradi katere je bila opravljena nujna fasciektomija, v drugem primeru je šlo za trombozo femoralne in poplitealne arterije in opravljeno kirurško trombektomijo (23). V večini raziskav poudarjajo, da je zgodnje prepoznavanje HIT-a nujno za zgodnje zdravljenje in s tem preprečevanje zapletov in smrtnosti.

Zaključek

Pri 1–3 % bolnikov po srčni operaciji pride do s heparinom povzročene trombocitopenije, za katero so značilni trombocitopenija in arterijske ali/in venske tromboze (3). Ker je HIT po srčnih operacijah z uporabo heparina sorazmerno pogosta, je potrebno pri teh bolnikih dosledno upoštevati mednarodna priporočila o spremljanju števila trombocitov, točkovanju predtestne verjetnosti za HIT in laboratorijskem testiranju v primeru srednje ali visoke predtestne verjetnosti po operaciji. Določene skupine bolnikov so v kooperativnem obdobju po srčni operaciji bolj ogrožene za nastanek HIT, kar lahko omogoči lažjo prepoznavo HIT. Kot v kliničnem primeru, ki smo

ga opisali, lahko pride do HIT tudi več dni po izpostavitvi heparinu, zato je ob klinični sliki akutne tromboze in sočasni trombocitopeniji potrebno pomisliti na HIT. HIT po operaciji je povezan z višjo obolevnostjo in smrtnostjo, zato je zgodnje prepoznavanje nujno za ustrezno ukrepanje.

Literatura

1. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JA, Bode AP, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 1994;84(11):3691–9.
2. Aster RH. Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(20):1374–6.
3. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Management. *Circulation*. 2004;110(18):e454–e8.
4. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal Aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(17):1286–92.
5. Kozak M, Dovč-Drnovšek T, Gmeiner Stopar S. Heparinom povzročena trombocitopenija – HIT. *Zdrav Vestn*. 2008;77:239–45.
6. Maličev E, Kozak M, Rožman P. Evaluation of a flow cytometric assay for the confirmation of heparin-induced thrombocytopenia. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2016;38(3):240–5.
7. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1883–4.
8. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76(2):638–48.
9. Matthai WH, Cines DB. Towards a diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(11):1879–81.
10. Lillo-Le Louet A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M, et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(11):1882–8.
11. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, 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 (Suppl 2):495–530.
12. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(21):2519–32.
13. Singer RL, Mannion JD, Bauer TL, Armenti FR, Edie RN. Complications From Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Chest*. 1993;104(5):1436–40.
14. Maličev E, Dovč-Drnovšek T, Rožman P. Serološke in funkcijske preiskave pri diagnosticiranju trombocitopenije, povzročene s heparinom (HIT). *Zdrav Vestn* 2012;81:149–58.
15. Assmann A, Boeken U, Feindt P, Schurr P, Akhyari P, Lichtenberg A. Heparin-induced Thrombocytopenia Type II after Cardiac Surgery: Predictors and Outcome. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2010;58(08):463–7.
16. Kerendi F, Thourani VH, Puskas JD, Kilgo PD, Osgood M, Guyton RA, et al. Impact of Heparin-Induced Thrombocytopenia on Postoperative Outcomes After Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007;84(5):1548–55.
17. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-Onset Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. *Annals of Internal Medicine* 2001;135(7):502–6.
18. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *The American journal of medicine*. 1999;106(6):629–35.
19. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal Aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine* 2001;344(17):1286–92.
20. Szokol JW. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010;14(1):73–4.
21. Pouplard C, Regina S, May MA, Gruel Y. Heparin-induced thrombocytopenia: a frequent complication after cardiac surgery. *Archive du maladies du coeur et des vaisseaux*. 2007;100:563–8.
22. Walenga JM, Jeske WP, Messmore HL. Mechanisms of venous and arterial thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2000;10(1):13–20.
23. Kreidy R, Hatem J. Acute limb ischemia secondary to heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery. *J Med Liban*. 2004;52:175–81.