

HEPARİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ

Harika Çelebi* • Muhit Özcan**

ÖZET

Heparin tromboembolik olayların önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Heparin alan hastaların küçük fakat önemli bir oranında trombositopeni gelişmekte ve bu hastalarda ciddi tromboembolik komplikasyonlar izlenebilmektedir. Heparinle ilişkili trombositopeninin (HIT) iki farklı klinik tipi tanımlanmıştır: Tip I ve Tip II. Tip I'in mekanizması heparinin pro-agregasyon etkisiyle ilişkilidir. Tip II ise immün patogeneze sahiptir. HIT tanısı için şu kriterlerin olması gerekmektedir. (1) trombositopeni heparin alınımlı sırasında meydana gelmeli; (2) trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması; (3) heparin kesildikten sonra trombositopeninin düzelmesi ve (4) in vitro bir test ile heparine bağlı antikorların gösterilmesi. Tip I'li hastalarda spesifik tedavi gerekmez. Tip II'li hastalarda derhal heparin kesilmeli ve alternatif bir antikoagulan tedavi şekli önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Heparin, trombositopeni

SUMMARY

Heparin Induced Thrombocytopenia

Heparin is widely used for the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Unfortunately, a small but significant proportion of patients receiving heparin develops thrombocytopenia and these patients are at risk of serious thromboembolic complications. Two clinically distinct types of heparin induced thrombocytopenia (HIT) have been described: Type I and Type II. The mechanism of Type I related to the platelet pro-aggregating effect of heparin itself, whereas Type II has an immune pathogenesis. The diagnosis of HIT is made according to the following criteria (1) thrombocytopenia occurring during heparin administration; (2) exclusion of other causes of thrombocytopenia; (3) resolution of thrombocytopenia after cessation of heparin, and (4) the demonstration of heparin-dependent platelet antibody by an in vitro test. Patients with Type I HIT do not require specific treatment. For the treatment of Type II HIT, heparin should be discontinued immediately and alternative forms of antithrombotic therapy commenced.

Keywords: Heparin, thrombocytopenia

Heparin tromboembolik olayların tedavi ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca ekstrakorporal girişimler için seçilen bir antikoagulandır. Heparinin en sık görülen yan etkisi kanama olmakla birlikte heparin alan hastaların küçük fakat önemli bir oranında trombositopeni gelişmekte ve bu hastalarda ciddi tromboembolik komplikasyonlar izlenebilmektedir. Bu embolik fragmanlar trombosit ve fibrin içermesi nedeniyle beyaz pıhtı diye isimlendirilmiştir. Tromboembolik olaylar periferik arter tıkanması, stroke ve miyokard infarktüsü gibi olayları kapsamakta, ekstremitelere kaybı hatta ölümle sonuçlanmaktadır (1,2).

Heparin kullanımına bağlı trombosit sayısında azalma olabileceği uzun zaman önce tanımlanmıştır. İlk defa 1941 yılında heparin verilen köpeklerde trom-

bositopeni gözlenmiş ve bundan 7 yıl sonra da bu etki insanlarda bildirilmiştir (2).

Heparin-induced trombositopeni (HIT) günümüzde heparinin yaygın klinik kullanımı nedeniyle ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

TANIM

HIT için çeşitli tanımlar önerilmiştir. Klinik bulgulara göre kesin (definite), olası (possible) ve olası gözükmeyen (unlikely) olarak sınıflandırılmıştır (3).

Kesin HIT

Aşağıdaki kriterlerinin hepsinin olması

1. Trombosit sayısında %50'lik bir düşüş

2. Trombosit sayısının $<100 \times 10^9/L$ düşmesi

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Uzman Doktor

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Doçent Doktor

- 3.Trombosit sayısındaki düşüşün heparine maruz kaldıktan >5 gün sonra olması
- 4.Trombositopeni yapan diğer nedenlerin olmaması
- 5.Heparin kesildikten sonra trombosit sayısının düzelmesi

Olası HIT

Aşağıdaki kriterlerin hepsinin olması

- 1.Trombosit sayısında %50'lik bir düşüş olması
- 2.Trombosit sayısının $<150 \times 10^9/L$ inmesi
- 3.Trombosit sayısındaki düşüşün heparine maruz kaldıktan >5 gün sonra görülmesi
- 4.Kesin HIT veya olası gözükmeyen HIT tanısında başarısızlık

Olası Gözükmeyen HIT

Aşağıdaki kriterlerinin birinin olması

- 1-Trombositopeninin olmaması
- 2-Heparin kullanılmaması
- 3-Trombositopeni yapan (sepsis, kemoterapi v.b) diğer nedenlerin gösterilmesi

HIT için özet olarak şu kriterlerin bulunması gerekmektedir: (1)-Heparin kullanmadan önce hastada trombositopeninin olmaması. (2)-Heparin tedavisi sırasında 24 saat aralıkla iki defa $150.000/mm^3$ az trombosit sayısının olması (3)-Trombositopeni yapan diğer nedenlerin olmaması. (4)-Heparin kullanılmaya başladıktan sonra 2 veya daha fazla gün sonra heparin kullanımını gerektiren tromboembolik olaydan farklı arteriyel veya venöz yeni trombotik bir durumun görülmesi.

KLİNİK SINIFLANDIRMA

HIT'in iki klinik tipi tanımlanmıştır. Tip I ve Tip II. Tip I HIT'de heparin tedavisinin ilk birkaç gününde meydana gelen ılımlı bir trombositopeni vardır. Trombosit sayısı nadiren $100.000/mm^3$ altına iner ve heparin tedavisine devam edilirken normal seviyelere geri dönebilir. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir.

Tip II HIT'de ise genellikle heparin başlangıcından 4-14 gün sonra meydana gelen ciddi trombositopeni vardır. Trombositopenik hasta daha önce heparine maruz kaldıysa daha erken ortaya çıkabilir. Trombosit sayısı $100.00/mm^3$ altına iner ve sıklıkla $60.000/mm^3$ altındadır. Trombositopeni heparin kesilmedikçe düzelmez. Heparin kesildikten sonra 5-7 gün içinde trombosit sayısı normal seviyelere geri döner, bazen bu bir ayı bulabilir. Trombositopeni heparin tedavisine tekrar başlanırsa hızla yeniden ortaya çıkar (2).

Tip II HIT'de tip I HIT'den farklı olarak ciddi arteriyel ve/veya venöz trombozlar görülebilir. Meydana gelen trombozlar ilk heparin verilmesindeki tromboz olayından farklı yeni trombozlardır ve genellikle trombositopeninin başlangıcı ile birlikte görülür. Arteriyel ve venöz tromboembolik komplikasyonlar miyokard infarktüsü, serebral strok, pulmoner emboli ve gangrenle sonuçlanan major ekstremitte damarlarının tromboz olaylarını içerir. Bu komplikasyonların sonuçları ekstremitte amputasyonu, çok sayıda organ yetmezliği, parapleji veya ölümdür. Venöz trombozlar daha sık görülür. Venöz/arteriyel trombus oranı 4:1 bulunmuştur (4). Trombusün tipi ve yerini belirleyen hastanın klinik durumudur. Örneğin yeni arteriyel cerrahi geçiren kişide lokal endotel hasarı nedeniyle arteriyel trombus, bunun tersi olarak da ortopedik hasta gibi venöz tromboemboli için risk taşıyan kişide ise venöz trombus daha sık görülür (5).

İNSİDANS

Heparin kullanan hastalarda HIT insidansı değişkendir. HIT insidansı kullanılan heparinin çeşidine, dozuna ve hazırlanma tekniğine bağlı olarak değişmektedir (5) (Tablo 1).

PATOFİZYOLOJİ

Heparin antikoagulan etkisini Antitrombin III (AT III)'e bağlanmasıyla gösterir. Aynı zamanda kofaktör II'ye de bağlanır. Kofaktör II trombinin inhibe etme yeteneği AT III'den bağımsız bir glikoproteindir (2).

Tip I ve Tip II HIT'in oluş mekanizmaları birbirinden farklıdır. Tip I'in mekanizması heparininin proagregasyon etkisiyle (non-immun), Tip II ise immun mekanizmayla ilişkilidir (1).

Tip I HIT: Heparinin ılımlı derecede trombositleri agregre edici etkisi vardır. Ayrıca ADP gibi trombosit agregasyonu yapan ilaçların etkisini artırır. Heparin

Tablo 1. Heparin tipi ve HIT sıklığı

Heparin Tipi	Heparin Dozu	HIT Sıklığı
Sığır, anfraksiyone	Tam doz (25.000-40.000 Ü)	% 5-10
Domuz, anfraksiyone	Tam doz (25.000-40.000 Ü)	%5
Domuz, anfraksiyone	Ara doz (15.000 Ü)	%2-3
Domuz, LMWH	Ara doz (60 mg)	<%1

verilmesini takiben hafif in vivo trombosit agregasyonu ve bunu takiben dalakta trombosit sekestrasyonunda veya RES de agregate trombositlerin klirensinde artış olabilir. Bu mekanizma heparin tedavisinin ilk 4 gününde trombositlerde meydana gelen ılımlı düşmeyi açıklayabilir. Agregasyona eğilimi aşırı artmış trombositli kişilerde eğer dolaşımda immün kompleks veya bakteriyal ürünler varsa heparin şiddetli trombosit agregasyonuna neden olabilir. Bu kişilerde kemik iliğinin kompensasyon yeteneğine bağlı olarak çok ciddi trombositopeni görülebilir (1).

Tip I HIT'deki heparine bağlı trombosit aktivasyonunun trombositlerin sodyum yüküyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Alpon ve arkadaşları (6), heparinin 0.5-50 U/ml dozları arasında trombosit boyutlarında artışa ve trombosit içine devamlı bir Na⁺ alınımına neden olduğu, ayrıca heparinin artan dozları ile trombosit agregasyonunun azaldığını göstermişlerdir (0.5 U/ml de agregasyon %15, 100 U/ml'de agregasyon %0.3).

Tip II için yaygın olarak kabul edilen mekanizma immündür. HIT II'li hastalarda başlangıçta antijenik yapının heparin olduğu sanılıyordu; fakat daha sonra yapılan yeni çalışmalar antijenik yapının heparin-platelet faktör 4 (PF4) kompleksi olduğunu göstermiştir (PF4 trombositlerin α -granüllerinde yer alan ve heparin bağlayan bir glikoproteindir) (7,8).

Trombosit Fc γ RII (CD32) reseptörünün trombosit aktivasyonu ile yakın ilgisi olduğu gösterilmiştir. Bu reseptör trombosit, nötrofil ve monositlerin üzerinde bulunur. Monomerik IgG'nin Fc kısmı için zayıf bir afiniteye sahipken, IgG içeren immünkompleks veya trombosit yüzeyinde bir antijene bağlı IgG için yüksek afiniteye sahiptir. Fc γ RII reseptörünün aktivasyonu tromboksan A2 ve trombosit granül salınımına neden olur. Fc γ RII de His/His 131'li kişiler Arg/Arg 131'li kişilere göre HIT'e çok daha yatkındırlar. HIT'le ilişkili başlıca önemli antikor IgG₂ dir. Ayrıca aktive trombositlerde ve HIT'in akut fazında Fc γ RII reseptör sayısında bir artış olduğu gösterilmiştir (9).

Trombositlerin α - granülleri heparin bağlayan bir glikoprotein deposudur ve aynı zamanda trombosit yüzeyinde bir reseptöre sahiptir. Heparin uygulanmasını takiben veya heparin uygulanmasına neden olan trombotik olayın bir sonucu, trombositlerin α -granüllerinden PF4 salınımı olur. Heparin, PF4 ile kompleks oluşturur. Bunu takiben dolaşımdaki ve trombosit yüzeyindeki PF4-heparin kompleksine karşı antikor meydana gelir. Antikor-heparin-PF4 kompleksi trombosit

Fc γ RII yoluyla trombositte bağlanımı trombosit aktivasyon ve agregasyonuna neden olur. Trombosit aktivasyonu PF4 salınımına neden olur ve böylece kısır bir döngü aktivasyonu ile ve tromboz oluşur. Bu görüş yeni gözlemlerle güçlü şekilde desteklenmiştir (9,10).

Tip II mekanizmasında Fc γ RII yanında kompleman sisteminin aktivasyonunun da rol aldığı gösterilmiştir. Endotelial yüzey glycosaminoglycan yan zincirli proteoglicanları taşımaktadır. Bunlar büyük bir afiniteyle salınan PF4'e bağlanır. Heparine bağlı immunglobulinler aynı zamanda bu PF4-glikosaminoglikan kompleksine de bağlanır. Antikor bağlanımı sonucu kompleman aktivasyonunun endotelial hasardan sorumlu olabileceği gösterilmiştir. C5a'nın endotelial hücrelerde doku faktör ekspresyonuna neden olur. Doku faktörünün lokal üretimi tromboz olayının ilerlemesine yol açar (9).

TANI

HIT'in tanısını klinik olarak koymak her zaman kolay değildir. Heparin tedavisi başladıktan sonra trombositopeni gelişen hastaların çoğunda başka klinik problemler bulunmakta ve bunlara yönelik trombositopeni yapabilen ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca heparine bağlı trombozis, trombosit sayısında düşme olmaksızın meydana gelebilir. Pek çok araştırmacı 4 günden daha fazla heparin alan hastalarda günlük veya haftada en az üç defa trombosit sayımı önermektedir. Heparin alan bir hastada tedavi öncesine göre trombosit sayısında %30' luk bir azalma veya açıklanamayan tromboembolik bir durum varsa HIT tanısı çok kuvvetlidir (1,2).

HIT tanısında trombosit sayısındaki doğrulanmamış tek bir düşüklük yeterli değildir. Bunun periferik yaymayla değerlendirilmesi gerekmektedir. Trombotik hastalık için heparin alan hastalarda agregasyona eğilimi aşırı artmış trombositler sık olarak in vitro şartlarda küme yapmaktadır. Bu nedenle trombositopeninin şu kriterlerle birlikte olması gerekmektedir. (1) trombositopeni heparin alınımı sırasında meydana gelmeli; (2) enfeksiyon, diğer ilaçlar ve otoimmün olaylar gibi trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması; (3) heparin kesildikten sonra trombositopeninin düzelmesi ve (4) in vitro bir test ile heparine bağlı antikorların gösterilmesi (1,11).

HIT'li hastalarda heparin dışında trombositopeni yapan diğer nedenler sıklıkla bulunduğu için klinik

olarak tanı konulması genellikle zordur. Tanının laboratuvar testleriyle doğrulanması gerekmektedir. HIT'in tanısında yaygın olarak trombosit agregasyon testleri kullanılmaktadır. Trombosit agregasyon testi, C-serotonin release assay (SRA) ve son zamanlarda kullanılan PF4/heparin ELISA en sık kullanılan laboratuvar testleridir. Trombosit agregasyon testi heparin varlığında random trombosit zengin plazmanın trombosit agregasyonu yapma yeteneğini ölçer. Diğer yaygın olarak kullanılan diğer laboratuvar testi trombositlerden radyoaktif işaretli serotonin salınımı ile trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesidir. Bu testte, sağlıklı kişilerden elde edilen donör trombositleri radyoaktif serotonin ile inkübe edilir ve serotonin trombosit membranı aracılığı ile trombosit içine alınır. Trombositler yıkandıktan sonra test serumu ve 0.1U/mL-1000U/mL konsantrasyonlarında heparin ilave edilir. Test pozitif ise heparinin tedavi dozlarında (0.1U/mL) trombosit membranından radyoaktif serotonin salınımı olurken, yüksek konsantrasyonlarda olmaz. Bu testte farklı heparin konsantrasyonları kullanıldığı zaman yöntemin hassasiyet ve özgüllüğünün arttığı gösterilmiştir. "C-serotonin release assay" altın standart tanı koydurucu laboratuvar yöntemidir. Özgüllük ve hassasiyetinin fazla olmasına rağmen kompleks ve uygulanmasının uzun zaman alması nedeniyle yalnızca bazı deneysel laboratuvarlarda kullanılmaktadır. Diğer bir dezavantajı da radyoaktivitenin kullanılmasıdır (2,3,11).

Heparin-ilişkili IgG antikorları HIT'in tanısında klinik olarak kullanılmaz. Bu IgG antikorların düzeyi diğer trombositopenik hastalıklarda da (sepsis, ilaç, otoimmün) sıklıkla artmaktadır. Heparin ilişkili IgG'lerin hasta serumu ile inkübe edildiğinde normal trombositlere bağlanımının arttığının gösterilmesi çok özgündür. Bu ELISA, akım sitometri ve immunoblot gibi teknikler kullanılarak gösterilebilir. Yakın zamanda ELISA yöntemi ile immobilize PF4/heparin kompleksine bağlanan immunglobulinler gösterilmiştir. Bu yöntem basit ve hızlıdır; fakat HIT'li hastaların yaklaşık %10'unun saptanmasında başarısızdır (1).

Son zamanlarda HIT'in laboratuvar tanısı için akım sitometri kullanılmaya başlanılmıştır. Tam kanda trombosit aktivasyonu akım sitometri ile gösterilebilir. HIT'li hastalarda bu yöntem pozitif ise trombosit mikropartikül sayısında ve trombosit P-selektin (CD62) ekspresyonunda artış görülür. Akım sitometrik yöntem 1-2 saat içinde sonuç alınabilen ve SRA ile karşılaştır-

rıldığında onun kadar hassas (%95) ve spesifiktir (%100). Bu yöntem bize HIT'in hızlı tanısına ve alternatif tedavilerin seçilmesine olanak sağlar (3,12,13)

TEDAVİ

Tip I HIT: Tip I'li hastalarda genellikle spesifik bir tedavi gerekmez. Bu hastalar asemptomatiktir ve heparine devam edilmesine rağmen sıklıkla düzelen hafif bir trombositopenileri bulunmakla birlikte, Tip I HIT'i Tip II'nin erken döneminden ayırmak zordur. Bunun için heparin kesildikten sonra dikkatli bir klinik takip önerilir (1).

Tip II HIT: Tip II HIT immün mekanizmayla ilişkilidir ve trombosit sayısındaki düşme yanında diğer immün trombositopenilerden farklı olarak, ciddi arteriyel ve/veya venöz trombozlar meydana gelebilir. Tip II ve trombozlu hastaların tedavisi genellikle zordur. Heparin hemen kesilmelidir. Antitrombotik, fibrinolitik veya antitrombosit ajanlar bu durumda kullanılmıştır. Anfraksiyone heparin dışında diğer bir antikoagulan ajan kullanılmalıdır.

Oral antikoagulan olan warfarin heparine bağlı trombositopeni ve trombozu olan pek çok hastada kullanılmıştır. Akut HIT sırasında warfarin kullanımını takiben bazı hastalarda venöz gangrene sekonder ekstremitte kayıpları görülmesi nedeniyle kullanımda dikkatli olunması gerekmektedir. Warfarin kullanımı heparin kesildikten ve trombosit sayısı normal düzeylere geldikten sonra önerilmektedir. Akut dönemde or-garon, ancrod gibi alternatif antikoagulanlar kullanılmalıdır (1,14).

Alternatif bir antikoagulan ajan kullanımının yanı sıra, massif pulmoner embolisi olan veya ciddi derin ven trombozu olan HIT'li hastalarda streptokinaz gibi fibrinolitik bir ajan kullanma gereksinimi vardır. Ciddi trombositopeni olmasına rağmen fibrinolitik tedavi, önemli bir kanama komplikasyonu olmaksızın başarıyla kullanılmıştır (1).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ticari heparinin bir derivativesidir. Bu nedenle heparin ilişkili antikorlarla yüksek çapraz reaksiyon oranına sahip olması şaşırtıcı değildir. Bu oran %78-%88 arasında değişmektedir. LMWH ile tedavide heparin-bağımlı agregasyon testi negatif olan hastalarda klinik sonuçlar iyi olmakla birlikte HIT antikorları ile çapraz reaksiyon olduğu in vitro gösterilen hastalarda ise sonuçlar kötüdür. Bu hastalarda trombositopeninin devamı ve-

ya tekrarı, yeni trombotik komplikasyonlarının gelişmesi, hatta ölüm görülebilir. Bu nedenle HIT tedavisinde önerilmemektedir (1,14).

LMW heparinoid (Orgaron) HIT'li hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bu ilaç heparin içermez; fakat heparan sulfat, dermatan sulfat ve kondroitin sulfatın bir karışımıdır. LMWH'den farklı olarak Orgaron düşük çapraz reaksiyon oranına sahiptir (yaklaşık %10). Diğer bir avantajda HIT antikorları yoluyla trombosit aktivasyonunu inhibe ettiğinin vitro olarak gösterilmiş olmasıdır. Orgaron başlangıçta intravenöz olarak ilk 4 saat 400 U / saat, ikinci 4 saat için 300 U / saat ve idame olarak 150-200 U / saat önerilir. Doz ayarlaması anti-Xa düzeyine göre yapılır. Tromboembolisi olan HIT'li hastalarda Orgaron ile tedavi sonuçları ümit vericidir (1,14).

Ancrod HIT'li hastalarda LMWH ve LMW heparinoidine göre daha az sıklıkla kullanılmaktadır. Ancrod yılan venomundan elde edilen, fibrinojeni parçalayan güçlü bir enzimdir. Parçalanmış fibrinojen retiküloendotelial sistem tarafından dolaşımdan temizlenir.

Ancrod 1.0 U/kg, verildiği zaman 8-24 saat sonra plazma fibrinojen düzeylerinde 0.5-1.0 gr/L düşmeye yol açar. Ancrod plazma fibrinojen düzeyinde azalma yapması nedeniyle plazma viskozitesinde azalmaya yol açarak mikrodolaşımda tıkanıklık olan hastalarda yarar sağlar. Major dezavantajı trombinin inhibe etmemesidir. Trombin aktivitesi artmış olduğu laboratuvar olarak gösterilen HIT'li hastalarda önerilmemektedir. Ayrıca yabancı bir protein olduğu için uzun süre kullanımı, ilaca karşı antikor ve direnç gelişimine neden olabilir (5,14).

Trombin özgül inhibitörler HIT'in tedavisinde kullanılmıştır. Bu grupta hirudin ve argatroban vardır ve kullanılmaları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (1,14).

Plazmaferez ile HIT antikorlarının tedavi öncesine göre en az %30 azaldığı gösterilmiştir (15). Yapılan diğer bir çalışma ise plazmaferezin erken yapıldığı zaman ilk 30 günlük mortalite oranını azalttığı, fakat amputasyon oranını etkilemediğini göstermiştir (16).

KAYNAKLAR

- Chong BH. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1995; 89: 431-439.
- Shorten GD, Comunale ME. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10: 521-530.
- Lee DH, Warkentin TE, Denomme GA, Hayward CP, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia: detection of platelet microparticles using flow cytometry. *British Journal of Haematology* 1996; 95: 724-731.
- Warkentin TE, Kelton JG. A 14-Year Study of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *American Journal of Medicine* 1996; 101:502-507.
- Andrew M, Brooker LA, Ginsberg JS, Kelton JG. Clinical Problems in Anticoagulation Therapy. In: McArthur JR, Schechter GP, Platt OS (eds). *The Education Program. The American Society of Hematology* 1997: p8-28.
- Alpon O, Horne MK, Parker RI. Heparin-induced platelet activation is associated with Na⁺ loading of platelets *Blood* 1997; 90 (Suppl. 1): 63b (abstr 2980).
- Chong BH, Newman PM. The antigenic epitope in heparin-induced thrombocytopenia resides solely on platelet factor 4. *Blood* 1997; 90 (Suppl. 1): 461a (abstr 2046)
- Horsewood P, Warkentin TE, Hayward CPM, Kelton J. The epitope specificity of heparin-induced thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 1996; 95: 161-167.
- Vermylen J, Hoylaerts MF, Arnout J. Antibody-Mediated Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis.* 1997; 78: 420-426.
- Chong BH, Newman PM. The antigenic epitope in heparin-induced thrombocytopenia resides solely on platelet factor 4. *Blood* 1997; 90 (Suppl. 1): 461a (abstr 2046)
- Demasi R, Bode AP, Knupp C, Bogey W, Powell S. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *The American Surgeon* 1994; 60: 26-29.
- Tomer A. Determination of heparin-induced thrombocytopenia: a rapid flow cytometric assay for direct demonstration of antibody-mediated platelet activation. *Blood* 1997; 90 (suppl.1): 102b (abstr 3169).
- Warkentin TE, Kelton JG. The Platelet Life Cycle: Quantitative Disorders. In: *Blood: Principles and Practice of Hematology.* (Eds.) Handin RI, Lux SE, Stossel TP. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 1995: pp.998-1005.
- Raible M, Walenga JM, Lewis BE, Pifarre R. Plasmapheresis Successfully removes heparin-platelet Factor 4 antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1997; Absrtr 3613.
- Lewis BE, Rao RC, Rabinson JA, Wallis D, Walenga JM, Fareed J, Donkin J, McKiernan T. Early plasmapheresis reduces mortality in patients with heparin-induced thrombosis. *Blood* 1997: Abst 3666