Хепарином индукована тромбоцитопенија тип II услед примене ниско-молекуларног хепарина код деце

Славиша Здравковић¹, Сергеј Пријић², Гордана Буњевачки³, Периша Симоновић⁴

Trombocytopeny caused by heparin

Slaviša Zdravković, Sergej Prijić, Gordana Bunjevački, Periša Simonović

Сажетак: Хепарином индукована тромбоцитопенија (ХИТ) тип II представља врло ретку компликацију примене хепарина која је удружена са високим ризиком од појаве по живот опасних тромбоза. Клинички критеријуми за дијагнозу хепарином индуковане тромбоцитопеније тип II су: смањење броја тромбоцита након десетодневне примене нискомолекуларног хепарина за више од 50% у односу на почетни број, појава неме тромбозе, еритематозне промене по кожи, нормализација броја тромбоцита унутар десет дана по искључењу хепарина, недоказани други узроци тромбоцитопеније, позитиван налаз специфичних антитела на комплекс хепарин-ТФ4 на основу теста аглутинације. Циљ рада је да се прикаже случај настанка тромбоцитопеније тип II код девојчице, старе дванаест година, након примене антикоагулантне терапије ниско-молекуларним хепарином (Fraxiparin®) код тромбозе кубиталне вене. У циљу превенирања настанка рекурентних тромбоза и тромбоемболијских компликација ординирана је антикоагулантна терапија нехепаринским антикоагулансом, директним инхибитором тромбина – данапароид-натријумом. Због развоја хемофагоцитног синдрома, те у циљу супресије реакције између антитела и хепарин-ТФ4 ком-

Summary: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) type II is a very rare complication of heparin use which is associated with high risk of developing life-threatening thrombosis. Clinical criteria for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia type II are: platelet ten days after the application of low-molecular-weight heparin for more than 50% of the initial number, the appearance of silent thrombosis, erythematous changes in the skin, normalization of platelet count within ten days after the exclusion of heparin, unproven other causes of thrombocytopenia, a positive finding of specific antibodies to the complex of heparin-TF4 based on agglutination test. The aim of this paper is to present a case of 12 years old girl with thrombocytopenia occurrence of type 2 after administration of anticoagulant therapy, low-molecular heparin (Fraxiparin®) in the cubital vein thrombosis. In order to prevent occurrence of recurrent thrombosis and thromboembolic complications of anticoagulant therapy was administered nonheparin anticoagulants, direct thrombin inhibitor - danaparoid sodium. Due to the development of chomphagocytes syndrome, and to suppress the reaction between antibodies and heparin-TF4 complex, also were ordained an intravenous immunoglobulins. The measures applied leads to

- 1 Др Славиша Здравковић, специјалиста педијатрије, Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд
- 2 Др Сергеј Пријић, специјалиста педијатрије, Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд
- 3 Проф. др Гордана Буњевачки, специјалиста педијатрије, Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд, Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд
- 4 Др Периша Симоновић, специјалиста психијатрије, Институт за ментално здравље, Београд, Министарство здравља Републике Србије, Београд

плекса, ординирани су и интравенски имуноглобулини. На примењене мере долази до нормализације клиничког стања и лабораторијских параметара. У случају појаве хепарином индуковане тромбоцитопеније тип II, примена хепарина треба да буде обустављена и неопходно је применити алтернативну антикоагулантну терапију до нормализације броја тромбоцита. Употреба данапароида има значајан антикоагулантни ефекат и доводи до клиничког побољшања код хепарином индуковане тромбоцитопеније тип II.

Кључне речи: Хепарином индукована тромбоцитопенија тип II, нехепарински антикоагуланси, нискомолекуларни хепарин, комплекс хепарин-ТФ4.

Увод

Хепарином индукована тромбоцитопенија (ХИТ) тип II представља стање које је удружено са високим ризиком од појаве, по живот опасних, тромбоза. Патофизиолошки механизам се одликује стварањем имуних комплекса хепарина и тромбоцитног фактора-4 (ТФ4), са следственом активацијом лимфоцита и продукцијом специфичних антитела. ХИТ тип II представља врло ретку компликацију примене хепарина. Посебно је ретка појава овог стања у случају примене нискомолекуларног хепарина код деце, која је до сада у светској литератури описана само у једном наврату.

Код дванаестогодишње девојчице, која је оболела од дијабетес мелитуса, регистрована је тромбоза кубиталне вене, настала након пункције наведеног крвног суда. На примењену антикоагулантну терапију нискомолекуларним хепарином долази до реканализања крвног суда. Међутим, као нежељено дејство лека, регистрована је хепарином индукована тромбоцитопенија тип II. У даљем току, лечење је спроведено директним инхибитором тромбина – данапароид-натријумом. Због развоја хемофагоцитног синдрома, те у циљу супресије реакције између антитела и хепарин-ТФ4 комплекса, ординирани су и интравенски имуноглобулини. На примењене мере долази до

normalization of clinical status and laboratory parameters. In the case of heparin-induced thrombocytopenia type II, the use of heparin should be stopped and it is necessary to apply an alternative anticoagulant therapy to normalize platelet counts. Use of danaparoid has significant anticoagulant effect and leads to clinical improvements of heparin-induced thrombocytopenia type II.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia type II, nonheparin anticoagulants, low molecular weight heparin, a complex of heparin-TF4.

нормализације клиничког стања и лабораторијских параметара.

Девојчица, узраста 12 година, примљена је у нашу установу због новооткривене шећерне болести. При пријему је регистрован оток у пределу десне кубиталне јаме, на месту претходно пласиране брауниле. Трећег дана хоспитализације уочава се еритематозна индурација праћена болом и ограниченом покретљивошћу лакта, те је закључено да се ради о тромбофлебитису. Дијагноза је потврђена колор доплером крвних судова десне кубиталне јаме. Започета је антикоагулантна терапија нискомолекуларним хепарином (Fraxiparin®), уз додатну антимикробну терапију. Након десетодневне терапије, долази до реканализања тромбозираног крвног суда.

Током примене антикоагулантне терапије регистрована је тродневна фебрилност са нормалним налазом у крвној слици. Међутим, деветог дана од почетка терапије нискомолекуларним хепарином, након нормализације телесне температуре, региструје се тромбоцитопенија ($84 \times 10^9/L$). С обзиром да је тромбозирани крвни суд реканализан, као и због сумње да се ради о хепарином индукованој тромбоцитопенији, након десетодневне примене, из терапије је искључен хепарински антикоагуланс. Такође је обустављена и антибиотска терапија.

Наредних дана долази до даљег смањења броја тромбоцита ($8 \times 10^9/L$), уз појаву генера-

лизоване еритематозне ситно-макулозне оспе. Регистровано је присуство антитела на комплексе хепарин-ТФ4, те је започета примена нехепаринског антикоагуланса-данапароид-натријума (Оргаран®) у дози од 1000 и.ј./дан тј. 1 и.ј./кг/х. Данапароид-натријум је ординан у циљу инактивације активiranог фактора коагулације X, те у циљу профилаксе настанка рекурентних тромбоза и тромбоемболијских компликација као пратећих манифестација ХИТ-а тип II. У даљем току су регистроване повишене вредности Д-димера (до 12550 мг/мл), без клинички манифестних тромбоза и тромбоемболијских компликација. Такође је регистрована и снижена концентрација фибриногена (до 1,53 г/л). Терапија данапароидом спровођена је током девет дана поткожном апликацијом лека, а терапијска доза ординiranог лека праћена је и коригована према контролним нивоима "анти-фактора Ха" у серуму. На примењену терапију долази до нормализације броја тромбоцита као и до нормализације нивоа Д-димера (графикон 1.). Нису регистроване компликације на примену лека.

Графикон 1. Шематски приказ броја тромбоцита (светла линија) и нивоа Д-димера (тамна линија) током хоспитализације.

На основу клиничких критеријума по Warkentin-у и Greinacher-у за дијагнозу ХИТ-а тип II (смањење броја тромбоцита након десетодневне примене нискомолекуларног хепарина за више од 50% у односу на почетни број $258 \times 10^9/\text{л} \rightarrow 42 \times 10^9/\text{л}$; појава неме тромбозе; еритематозне промене по кожи; нормализација броја тромбоцита унутар десет да-

на по искључењу хепарина; недоказани други узроци тромбоцитопеније), а пре свега на основу теста аглутинације са позитивним налазом специфичних антитела на комплексе хепарин-ТФ4 (сензитивност до 95%), потврђена је дијагноза хепарином индуковане тромбоцитопеније тип II. Хепарином индукована агрегација тромбоцита није била присутна.

Током примене данапароид-натријума регистрован је и нови пораст телесне температуре. Учињена је бактериолошка обрада којом је у уринокултури изолована *Escherichia coli* уз пратећу леукоцитурују. Ординирана је антимикробна терапија, након чега долази до нормализације налаза у урину. Међутим, фебрилност се и даље одржава. На основу учињених анализа (повишена концентрација феритина – 1156 $\mu\text{г/л}$, краткотрајна неутропенија – $1,44 \times 10^9/\text{л}$, еритробластопенија у аспирату косне сржи), закључено је да се код девојчице, поред ХИТ-а тип II, ради и о благој форми хемофагоцитног синдрома. Ординирани су интравенски имуноглобулини у дози од 2 г/кг, са циљем супресије хемофагоцитозе као и у циљу блокаде реакције између антитела и хепарин-ТФ4 комплекса. Након примене имуноглобулина долази до даље нормализације броја тромбоцита, нивоа Д-димера, као и до нормализације телесне температуре (након осмодневног периода фебрилности).

У циљу диференцијалне дијагнозе учињена су и додатна испитивања. Вредности: фактора II, антиромбина III, фактора V, фактора VIII, протеина Ц, протеина С, резистенције на активирани протеин Ц, лупус антикоагуланса и каолин коагулационог времена биле су у границама референтних вредности, те није потврђена конгенитална тромбофилија. Нивои имуноглобулина (ИгА, ИгМ, ИгГ) и компоненти комплемента (Ц3, Ц4) такође су били у дозвољеним границама. Није регистрована повећана продукција аутоантитела (АНА, АнтидсДНА, антикардиолипинска антитела), нити повећан титар антитела на вирусе (ЕБВ, Парво Б19, Аденовирус, Коксаки). Ултразвучни преглед абдомена, радиографија грудног коша, ехокардиографски налаз и ЕКГ су били уредни.

Пре искључивања Оргарана, због претходно повишених вредности Д-димера и претходно

регистроване тромбозе, у терапију је уведен перорални антикоагуланс, антагонист витамина К–аценокумарол (Sintrom®). Након једномесечне хоспитализације, код девојчице је регистрована нормализација клиничког налаза као и нормализација лабораторијских параметара.

Дискусија

Хепарин је коњуговани мукополисахаридни антикоагуланс који, посредством активације антитромбина III, инхибише други фактор коагулације - тромбин. Антитромбин III везује тромбин, блокирајући његово дејство на фибриноген. У присуству хепарина дејство антитромбина III се убрзава стотину до хиљаду пута. Хепарин може да се специфично веже и за факторе коагулације IX, X, XI, XII, изазивајући њихову инхибицију. Антикоагулантни ефекат хепарина настаје тренутно. Комерцијални препарати хепарина могу да буду високомолекуларни (релативна молекулска маса од 5000 до 30000) и нискомолекуларни (молекулска маса од 2000 до 6000). Високомолекуларне фракције имају већи афинитет према антитромбину у односу на фракције са ниском молекулском масом. Предност нискомолекуларних препарата је у томе што се могу давати поткожно и у томе што се могу давати у једној дневној дози, међутим, њихово антикоагулантно дејство је око десет пута мање у односу на високомолекуларне препарате. Током терапијске примене хепарина неопходно је праћење вредности активiranог парцијалног тромбoplastинског времена (aПТТ) и нивоа анти-фактора Ха¹.

Индикације за давање хепарина су бројне. Овај лек се користи у профилакси и терапији дубоких венских тромбоза, током примене хемодијализе код бубрежних болесника, те при извођењу хируршких захвата на срцу у току којих се укључује екстракорпорални крвоток. Распрострањена је и примена хепарина у малим дозама за спречавање коагулације унутар периферних или централних венских катетера. Најважнији нежељени ефекти примене хепарина јесу кривављење, остеопороза и хепарином индукована тромбоцитопенија. Нежељени ефек-

ти се ређе јављају услед примене нискомолекуларних препарата.

Хепарином идукована тромбоцитопенија. Око 25% болесника који се лече хепарином имају пролазну и реверзibilну тромбоцитопенију која се јавља унутар првих неколико дана примене лека (ХИТ тип I). Доста ређе се јавља тешка тромбоцитопенија, удружена са високим ризиком од појаве тромбоза и тромбоемболијских компликација које су понекад опасне по живот (ХИТ тип II).

ХИТ тип II се јавља са учесталошћу од један до два процента услед примене високомолекуларног хепарина². Учесталост услед примене нискомолекуларног хепарина јесте око 0,2%³. Почетак јављања овог типа ХИТ-а је различит⁴. Углавном почиње унутар пет до четрнаест дана по укључењу хепарина (65–70%). Међутим, може да се јави и нагло, са почетком унутар четири дана од почетка терапије (25–30%). Код болесника који су лечени хепарином у претходних сто дана може се појавити и неколико сати по увођењу терапије због пре-егзистирајућих циркулишућих ХИТ антитела. Одложени почетак са високим титром антитела јавља се девет до четрдесет дана по искључењу хепарина (2–3%).

Патогенеза. Патогенетски механизам је имуни (графикон 2.). Хепарин узрокује умерену активацију тромбоцита, са ослобађањем тромбоцитног фактора-4 (ТФ4) из α гранула. Потом се формирају изразито имуногени комплекси „хепарин-ТФ4“⁵. Б-лимфоцити продукују антитела IgГ класе, који препознају наведене комплексе и везују се за њих. Ниво ТФ4 квантитативно одређује патогени потенцијал ове реакције⁶. Својим Фц фрагментом IgГ се везују за рецепторе на тромбоцитима (Фц γ RIIa), узрокујући њихову снажну активацију. Долази до ослобађања садржаја гранула пореклом из тромбоцита и микропартикула које убрзавају стварање тромбина. Такође долази до синтезе тромбоксана A², те до агрегације тромбоцита. ХИТ антитела препознају и ТФ4 везан за ендотелни хепаран сулфат, узрокујујући повреду са последичном ендотелном активацијом. Ткивни фактор са површине ендотела продукује даље стварање тромбина (графикон 2).

Графикон 2. Патогенеза ХИТ-а (модификовано према: Hemostasis and Thrombosis, Part VIII).

Постоје различити ставови о патогеном утицају антитела на хепарин-ТФ4 комплексе класе IgM и IgA^{7, 8, 9, 10}. Утицај антитела на минор антигене неутрофил-активирајућег пептида-2 (НАП-2) и интелеукина-8 (ИЛ-8) такође се наводи као могући фактор у генези ХИТ-а^{11, 12}.

Клиничка слика. ХИТ тип II се одликује значајном тромбоцитопенијом (испод 100×10^9) и смањењем броја тромбоцита за више од 30% у односу на базичну вредност, која је представљена највећим бројем тромбоцита унутар четири дана од почетка примене хепарина. Карактеристична је појава рекурентних тромбоза и тромбоемболијских компликација. Око 60% тромбоза се јавља пре појаве тромбоцитопеније или у току истог дана када је тромбоцитопенија регистрована¹³. Инциденца појаве тромбоза је 5–10% дневно. ХИТ тип II се клинички манифестује и еритематозним или некротичним променама по кожи. Карактеристична промена је некроза акралних делова екстремитета.

Постоје два клиничка скорa за ХИТ тип II, који се користе као критеријуми за потврду дијагнозе. То су Greinacher скор и Warkentin скор.

Лабораторијске анализе. Дијагноза ХИТ-а тип II утврђује на основу клиничких критеријума. Међутим, сваку клиничку сумњу је потребно потврдити присуством антитела са специфичношћу на хепарин-ТФ4 комплексе и позитивним тестом агрегације тромбоцита на хепарину. Наведени лабораторијски тестови нису увек позитивни, те не могу искључити дијагнозу¹⁴. Антигенски есеј је високо сензитиван (око 95%), а активирајући функционални есеј (са опраним тромбоцитима) има већу дијагностичку специфичност⁴.

Диференцијална дијагноза. Постоје многа стања чија клиничка слика личи на ХИТ, међутим у том случају антигенски и функционални есеј су негативни, а опоравак броја тромбоцита се дешава упркос наставку терапије хепарином. Ова стања имају заједничко име – псеудо ХИТ, а најчешће се односе на антифосфолипидни синдром. Интересантно је да у случају антифосфолипидног синдрома може доћи до појаве антитела на хепарин-ТФ4 комплексе иако те особе никада нису примале хепарин¹⁵.

Терапија. Саветује се прекидање терапије хепарином и примена нехепаринских антикоагуланса који редукују стварање тромбина (данапароид-натријум, рекомбинантни хирудин, аргатробан, бивалирудин и фондапаринукс). Након нормализације броја тромбоцита, дуготрајна превенција тромбоза постиже се применом пероралних антикоагулантних препарата.

Високе дозе имуноглобулина могу бити ефикасне у терапији ХИТ-а тип II. Везивање имуних комплекса за Fc рецепторе тромбоцита може бити блокирано помоћу анти-FcγRIIIa антитела IV.3 или високим концентрацијама плазматских IgG. Такође, извесни успеси су добијени и применом плазмаферезе.

У случају дијагнозе ХИТ-а тип II, даља примена хепарина је контраиндикована, осим у случају потребе за кардио-пулмоналним бајпасом када се током операције хепарин може ординирати само ако су серумска антитела ишчезла¹⁶.

Закључак

У општој популацији, ризик од појаве ХИТ-а тип II је десет пута већи у случају примене нефракционисаног хепарина у односу на ниско-молекуларни хепарин^{4, 17}. Појава овог обољења услед примене ниско-молекуларног хепарина је изузетна. Први случај описан је 1989. године¹⁸. ХИТ се такође чешће јавља код оперисаних пацијената у односу на пацијенте који су лечени конзервативним третманом.

Појава ХИТ-а тип II код деце је доста мања у односу на одрасле¹⁹. Најчешће се јавља у популацији новорођене деце, док се код веће деце и адолесцената јавља изузетно ретко. До 2001. године ХИТ тип II услед примене нефракционисаног хепарина описан је код петнаест новорођенчади, код четворо мање деце и код дванаесторо старије деце и адолесцената²⁰. Учесталије јављање овог обољења у групи новорођене деце и адолесцената коинцидира са чешћом појавом тромбоза и чешћом применом хепарина код ових пацијената. Описан је и пример појаве ХИТ-а услед примене хепарина у малим дозама у циљу спречавања коагулације унутар периферних или централних венских катетера²¹.

До сада је, према нашим сазнањима, описан само један случај појаве ХИТ-а тип II у

педијатријској популацији након примене ниско-молекуларног хепарина. Код овог детета, поред карактеристичне клиничке слике и лабораторијских параметара, није развијена тромбоцитопенија, а четири месеца пре примене ниско-молекуларног хепарина претходила је примена нефракционисаног хепарина²².

Приказ, који смо навели у овом чланку, представља другу по реду документовану појаву ХИТ-а тип II у педијатријској популацији након примене ниско-молекуларног хепарина. У овом случају, поред осталих параметара, регистрована је и тромбоцитопенија, а наведеном третману није претходила терапија нефракционисаним препаратима.

У случају појаве ХИТ-а тип II, примена хепарина треба да буде обустављена и неопходно је применити алтернативну антикоагулантну терапију до нормализације броја тромбоцита. Извесни успеси се постижу применом имуноглобулина у високим дозама. Искуство са применом алтернативних антикоагулантних лекова, са директном инхибицијом тромбина, код деце је мало. До сада је у само неколико примера описана употреба данапароида и рекомбинантног хирудина у педијатријској популацији^{20,23}. Примена ових лекова је имала значајан антикоагулантни ефекат и довела је до клиничког побољшања²³.

Литература

1. Paul Monagle; Alan D. Michelson; Edward Bovill and Maureen Andrew. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest*. 2001;119:344S–370S.
2. Mattioli AV. Prevalence of anti-PF4/heparin antibodies and the HIT syndrome in cardiovascular medicine. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30(3):291-5. PMID: 15282651 [PubMed].
3. 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(8):2710-5. PMID: 15985543 [PubMed].
4. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(11):1415-23. PMID: 12421151 [PubMed].
5. Suvarna S, Rauova L, McCracken EK, Goss CM, Sachais BS, McKenzie SE, Reilly MP, Gunn MD, Cines DB, Poncz M, Arepally G. PF4/heparin complexes are T cell-dependent antigens. *Blood*. 2005;1;106(3):929-31. PMID: 15845897 [PubMed].
6. Warkentin TE. HIT without (more) heparin. *Blood*. 2006, 107(6):2214-2215.
7. Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med*. 2005;146(6):341-6. PMID: 16310517 [PubMed].
8. Amiral J, Wolf M, Fischer A, Boyer-Neumann C, Vissac A, Meyer D. Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1996;92(4):954-9. PMID: 8616093 [PubMed].
9. Juhl D, Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Wessel A, Greinacher A. Incidence and clinical significance of anti-PF4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA class in 755 consecutive patient samples referred for diagnostic testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2006;6. PMID: 16466367 [PubMed].

10. Walenga JM, Jeske WP, Prechel MM, Bacher P, Bakhos M. Decreased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia with low-molecular-weight heparin and related drugs. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30 Suppl 1:69-80. PMID: 15085468 [PubMed].
11. Visentin GP. Heparin-induced thrombocytopenia: molecular pathogenesis. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):448-56. PMID: 10605736 [PubMed].
12. Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, Alessi MC, Tardy B, Boyer-Neumann C, Vissac AM, Fressinaud E, Poncz M, Meyer D. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood.* 1996;88(2):410-6. PMID: 8695787 [PubMed].
13. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost.* 2005;94(1):132-5. PMID: 16113796 [PubMed].
14. Neuhaus TJ, Goetschel P, Schmugge M, Leumann E. Heparin-induced thrombocytopenia type II on hemodialysis: switch to danaparoid. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(8-9):713-6. PMID: 10955913 [PubMed].
15. Martinuzzo ME, Forastiero RR, Adamczuk Y, Pombo G, Carreras LO. Antiplatelet factor 4--heparin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Res.* 1999;95(6):271-9. PMID: 10527404 [PubMed].
16. Chevalier J, Ducasse E, Dasnoy D, Puppink P. Heparin-induced thrombocytopenia with acute aortic and renal thrombosis in a patient treated with low-molecular-weight heparin. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(2):209-12. PMID: 15649731 [PubMed].
17. Marbet GA. Heparins. *Ther Umsch.* 2003;60(1):10-3. PMID: 12638471 [PubMed].
18. **Ball A, L'Huillier AM, Dreyfuss L, Porte JP, Barthel JC. Thrombopenia caused by fraxiparin. A case. *Presse Med.* 1989;18(25):1254. PMID: 2544872 [PubMed].**
19. Newall F, Barnes C, Ignjatovic V, Monagle P. Heparin-induced thrombocytopenia in children. *J Paediatr Child Health.* 2003;39(4):289-92. PMID: 12755937 [PubMed].
20. Severin T, Sutor AH. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(3):293-9. PMID: 11446663 [PubMed].
21. *Ranze O; Rakow A; Ranze P; Eichler P; Greinacher A; Fusch Ch. Low-dose danaparoid sodium catheter flushes in an intensive care infant suffering from heparin-induced thrombocytopenia. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2001;2(2):175-177.*
22. Dager WE, White RH. Low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia in a child. *Ann Pharmacother.* 2004;38(2):247-50. PMID: 14742760 [PubMed].
23. Severin T, Zieger B, Sutor AH. Anticoagulation with recombinant hirudin and danaparoid sodium in pediatric patients. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28(5):447-54. PMID: 12420240 [PubMed].

Контакт: Здравковћ Славиша, специјалиста педијатрије, Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чу-пић“, Београд