

급성 관상동맥질환 환자에서 헤파린유도성 혈소판감소증의 빈도와 임상양상에 대한 후향적 고찰

가천의과대학교 길병원 내과학교실

김민주 · 김유진 · 김정곤 · 김태경 · 양선미 · 박세훈
안태훈 · 신익균 · 방수미 · 조은경 · 신동복 · 이재훈

Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) in Patients with Acute Coronary Syndrome: Incidence and Clinical Feature, Retrospective Study

Min Ju Kim, M.D., Yu Jin Kim, M.D., Jung Gon Kim, M.D., Tae Kyung Kim, M.D., Sun Mee Yang, M.D.,
Se Hoon Park, M.D., Tae Hoon Ahn, M.D., Eak Kyun Shin, M.D., Soo-Mee Bang, M.D.,
Eun Kyung Cho, M.D., Dong Bok Shin, M.D. and Jae Hoon Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Gachon Medical School Gil Medical Center, Gil Heart Center, Incheon, Korea

Background: The aims of this study were to find the incidence and clinical features of Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in acute coronary syndrome patients treated with unfractionated heparin.

Methods: The medical records of 554 patients treated with unfractionated heparin (UFH) for their coronary artery diseases at the Gachon Medical School Gil Heart Center during 2002~2003. were retrospectively reviewed. The group eligible for inclusion in this study was comprised of 338 patients with acute coronary syndrome

Results: The median duration of UFH administration was 6 days, ranging from 1 to 22 days. Among the eligible patients, 40 (11.8%) received UFH for >96 hours, and developed thrombocytopenia, which involved a platelet count decrease to less than 100,000 per cubic millimeter or a 50% or greater decrease in the platelet count.

Conclusion: Despite the limitations of retrospective analyses, the present study shows that thrombocytopenia is relatively common in acute coronary syndrome patients treated with UFH, but did not account for HIT associated complication, such as thrombosis. When clinicians recognize the development of HIT without a thrombocytopenia related disease, many will stop the use of heparin for its management. (*Korean J Hematol 2005;40:28-33.*)

Key Words: Heparin, Thrombocytopenia, Coronary artery disease

접수 : 2005년 1월 12일, 수정 : 2005년 2월 18일

승인 : 2005년 2월 25일

교신저자 : 박세훈, 인천시 남동구 구월동 1198번지

☎ 405-760, 가천의대 길병원 혈액종양내과

Tel: 032-460-3817, Fax: 032-460-3233

E-mail: hematoma@ghil.com

Correspondence to : Se Hoon Park, M.D.

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Gachon Medical School Gil Medical Center

1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-3817, Fax: +82-32-460-3233

E-mail: hematoma@ghil.com

서론

헤파린유도성 혈소판감소증(Heparin-induced thrombocytopenia, HIT)은 미분획 헤파린(unfractionated heparin)을 투여 받은 환자의 1~30%에서 발생하는 심각한 혈전성 부작용으로,¹⁻³⁾ 저분자량 헤파린(low-molecular-weight heparin)의 경우에도 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ HIT는 치료 목적으로 투여된 헤파린과 환자의 혈소판에 존재하는 혈소판인자 4 (platelet factor 4, PF4)의 결합에 대한 항체에 의해 발생한다고 알려져 있으며, 이러한 결과로 형성된 항원-항체 구조물이 혈소판을 활성화시켜 혈소판감소증과 혈전증을 유발한다. 환자군의 성격과 사용된 헤파린의 종류에 따라 차이가 있긴 하지만 대개 헤파린을 투여 받은 환자의 약 7~50%에서 헤파린-PF4 항체가 형성된다고 한다.⁵⁾ 특히 이전 4개월 내에 헤파린에 노출된 환자에서 이러한 헤파린-PF4 항체의 발현빈도가 높다.⁶⁾

임상적으로 HIT는 헤파린 투여가 시작되고 5~14일 이후에 발생하며, 혈소판 수치가 투여 전에 비해 30~50% 가량 감소하거나 $100 \times 10^9/L$ 이하로 감소한다.^{7,8)} 일부 환자에서는 헤파린 투여 후 20일 이상 지난 후에 혈소판감소증이 발생하기도 한다. 또한 환자가 최근에 헤파린을 투여 받은 경력이 있고 헤파린-PF4 항체를 지니고 있는 경우에는 그 발현시기가 훨씬 앞당겨질 수 있어서 심지어는 헤파린 투여 수 시간 후에 발생하는 경우도 있다. 일단 HIT가 의심되면 즉시 헤파린을 중지하도록 권장하고 있으나 헤파린을 중지한 후에도 38~52%의 환자에서 심부정맥혈전증, 폐색전증, 뇌졸중 또는 심근경색 등의 혈전성 합병증이 발생함이 보고되고 있다.⁹⁾ 따라서 헤파린의 중단 외에도 다른 항응고제의 투여가 권장된다.^{10,11)} 혈전증이 동반된 HIT의 사망률은 보고에 따라 최고 30%에 이르며, 특히 이러한 환자가 다시 헤파린을 투여받게 되면 그 빈도는 더욱 높아진다.^{7,8)} 따라서 HIT의 조기진단과 예방의 중요성은 아무리 강조해도 지나침이 없으며, 헤파린을 투여 받는 환자에서의 HIT 발생빈도나 임상양상을 파악하는 것이 선행되어야 할 것이다.

지금까지 HIT에 대한 국내보고에서 평균 1~10% 정도의 발생률을 보고하고 있으나,^{12,25)} 가장 흔하게 헤파린이 사용되는 관상동맥 질환에서는 알려진 바가 없다. 이에 연구자들은 급성 관상동맥 질환으로 미분획 헤파린을 투여 받은 환자를 대상으로 HIT의 빈도와 임상양상을 알고자 하였고, 이에 대처하는 의료진의 태

도에 대해서도 조사해 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2002년 1월부터 2003년 12월까지 2년간 가천의대 길병원 심장센터에 급성 관상동맥 질환의 진단명으로 입원하여 미분획 헤파린을 투여 받은 환자의 수는 총 874명으로, 이중 입원 후 혈소판 검사가 추적되지 않은 272명과 기저 혈소판 수치가 $150 \times 10^9/L$ 이하인 58명을 제외한 554명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 해당 환자의 의무기록을 검토하여 기저 질환, 혈소판감소증의 발현시기, 발현기간, 최저 혈소판 수치, 혈소판감소증의 인지여부, 대처방법 등에 대하여 분석하였다.

헤파린유도성 혈소판감소증은 내원 당시 정상 혈소판 수치를 가진 환자에서 헤파린 사용 후, 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 이하로 감소하거나 기저치에 비해 50% 이하로 감소한 경우로 정의하였다.^{6,21)} 또한 혈소판감소증의 다른 원인(백혈병, 재생불량성빈혈, 골수섬유화증, 약물, 알코올, 바이러스 감염 등)이 없고 96시간 이상 헤파린 투여 후에 혈소판이 감소한 경우를 HIT로 진단하였다.

혈소판 발현시기는 미분획 헤파린 치료 시작일부터 계산하였다. 환자들의 의무기록을 토대로 진단 당시의 나이, 성별, 진단명, 이전 헤파린 투여여부, 치료의 종류, 합병증 등을 조사하였고, 이러한 조사 결과를 SPSS 12.0을 이용하여 환자의 나이, 성별, 진단명과 HIT유병률과의 상관성을 chi-square test 또는 non-parametric method Mann-Whitney U-test로 분석하였다.

결과

분석에 참여한 총 554명 환자의 평균 연령은 69세(44~81세)이었다. 이중 남성이 353명(64%)였고 여성이 201명(36%)이었다. 30명의 환자가 이전에 관상동맥 질환으로 최소 하루에서 최대 한달 까지 헤파린을 투여 받은 적이 있었으며 이에 대한 더 이상의 분석은 시행하지 않았다. 내원 시 가장 흔한 증상은 흉통(84%)과 호흡곤란(18%)이었고, 퇴원 시 진단은 심근경색 또는 불안정성 협심증이 61% (338명)로 가장 많았다.

관상동맥 질환으로 내원하여 미분획 헤파린을 투여 받은 환자 554명 중 기저 혈소판 수치가 $150 \times 10^9/L$ 이하로 감소하는 혈소판감소증이 있었거나 부정맥, 안정형/변이형 협심증, 폐동맥색전증 환자들을 제외한 급성 심근경색 또는 불안정형 협심증으로 진단된(이

하 급성 관상동맥 질환) 338명의 평균 연령은 53세(37~77세)였고, 남자는 227명(67%), 여자는 111명(33%)이었다. 또한 모든 환자는 최소 1일 이상 정맥주사를 통해 미분획 헤파린을 투여받았으며, 급성 관상동맥질환으로 진단된 338명의 환자의 평균 미분획 헤파린 투여 기간은 6일(1~22일)이었다. 338명의 급성 관상동맥질환 환자 중에서 헤파린을 96시간 이상 투여받은 환자는 총 269명이었으며, 338명의 환자 중에 40명이 96시간 이상 헤파린 투여 후에(헤파린 투여하고 96시간 후에) 혈소판 수치가 기저치의 50% 이하 또는 $100 \times 10^9/L$ 이하로 감소되어 HIT로 진단되었다. 또한 대상 환자 중 6 (1.8%, 6/338)명의 환자에서 혈소판이 기저 수치의 50%이상의 감소를 보였다. 따라서 본 연구에서의 HIT의 발생빈도는 11.8%였다(Table 1, 2).

HIT로 진단된 40명의 환자에서 혈소판 수치의 평균 최저 값은 $129.2 \times 10^9/L$ (범위, $100 \sim 204 \times 10^9/L$)이었으며, 헤파린 투여의 시작일로부터 혈소판감소증이 나타나는 데 걸린 기간의 중앙값은 6.2일(표준편차 2.8일)이었다. Non-HIT군 환자의 혈소판 수치는 내원 당시부터 15일이 지나기까지 큰 변화가 없었던 반면에 HIT로 진단된 환자의 혈소판 수치는 유의하게 낮은 분포를

보였다(Fig. 1). 의무기록을 통한 분석에서 HIT로 진단된 40명의 환자 중 실제로 혈소판감소증이나 이와 관련한 혈전증에 관한 언급이 단 한 차례라도 있었던 경우는 한 건이었다. 혈소판감소증을 인지한 후 모든 환자에서 헤파린 투여가 중지되었고, 한 명의 환자에게 argatroban이 처방되었다.

혈소판이 감소하지 않은 298명의 환자와 HIT로 진단된 40명의 환자를 대상으로 특정한 위험인자를 알아내고자 단변량 상관 분석을 시도하였으나 진단 당시의

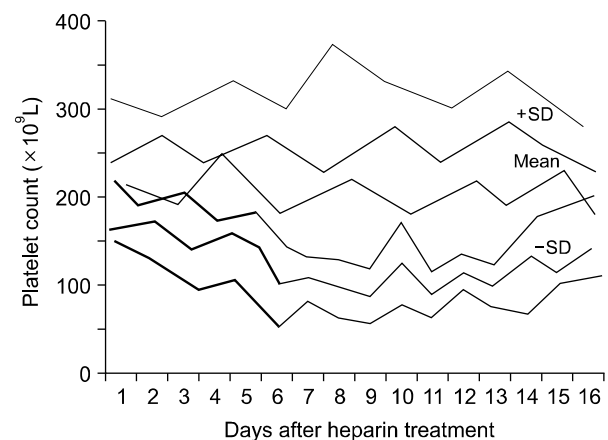


Fig. 1. Serial platelet counts of 298 patients with non-HIT and 40 patients with HIT. The dotted lines indicate the mean \pm SD platelet count in non-HIT patients. The bold lines are shown for patients with HIT.

Table 1. Patients including eligible group characteristics

	N of patients	%
Patients	554	100
Age (years)	69 (44~81)	
Sex		
Male	353	64
Female	201	36
Presenting symptom(s)*		
Chest pain	466	84
Dyspnea	102	18
Palpitation	54	10
Others	20	4
None	95	17
Final diagnosis		
Myocardial infarction/unstable angina	338 [†]	61
Stable angina pectoris	166	30
Pulmonary thromboembolism	11	2
Arrhythmia	30	5
Others	9	2
Duration of heparin administration (days)	6 (1~41)	

*Because patients could have multiple symptoms, the total numbers of symptoms are greater than the numbers of patients, [†]Eligible group.

Table 2. Clinical characteristics of 338 patients with acute coronary syndrome

	N of patients	%
Eligible patients	338	100
Received heparin >96 hours	269	79.6
Suspected to have HIT	40	11.8
Age (years)	53 (37~66)	
Sex		
Male	227	67
Female	111	33
History of prior exposure to heparin	30	5
Duration of heparin administration (days)	6 (1~22)	
In patients with clinical HIT (N=59)		
Lowest platelet count ($\times 10^9/L$)	129.2 \pm 17.3	
Time to develop thrombocytopenia (days)	6.2 (2~12)	
Duration of thrombocytopenia (days)	4.1 (3~6)	

Abbreviations: HIT, heparin-induced thrombocytopenia.

Table 3. Correlation of average age, sex and average heparin use duration between HIT group & Non-HIT group

	HIT	P-value	Non-HIT	P-value
Patient no.	40		298	
Age (years)	51.6±8.7	0.384	52.9±8.8	0.382
Sex	M>F	0.758	M>F	0.764
Heparin dur. (days)	6.2±2.8	0.696	6.5±3.7	0.632
Basal platelet counts ($\times 10^9/L$)	193.5±56	0.566	220±64	0.587
Previous heparin history	12 (30%)	0.364	18 (6%)	0.279

나이, 성별, 기저 질환, 이전 헤파린 투여여부, 헤파린의 투여기간 등에서 양 군 간의 의미 있는 차이를 발견할 수 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서 저자들은 급성 관상동맥 질환으로 내원하여 미분획 헤파린을 정맥주사로 투여받은 338명의 환자를 대상으로 HIT의 빈도와 그 임상양상을 후향적으로 분석하였다. 본 연구에서는 HIT를 내원 당시 정상 혈소판 수치를 가진 환자에서 헤파린 투여 96시간 이후에 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 이하로 감소하거나 기저치에 비해 50% 이하로 감소한 경우로 정의하였다.²¹⁾ 이러한 정의에 의하면 급성 관상동맥 질환 환자에서 HIT의 빈도는 11.8%이며, 미분획 헤파린 투여 후 약 6.2일이 경과한 시점에서 발생하며, 그 지속기간의 평균값은 4.1일이었다.

HIT는 항원-항체 반응을 매개로 한 헤파린의 부작용이며, 때로는 임상적으로 심각한 동맥 및 정맥 혈전을 유발한다. 이 부작용은 저분자량 헤파린 등으로 대체하여 예방되지 않으며,^{4,13)} 헤파린 투여를 중단하여도 발생하므로 치료 전 위험인자를 살피고 조기에 진단하여 대처할 필요가 있다. 그러나 여러 연구에 의하면 나이, 성별, 조기 헤파린 중단, 헤파린 투약기간과 대상 환자군에 따라 HIT의 발생빈도에 영향이 없다는 결과들이 보고되고 있으며, 대수술이나 정형외과 수술을 받는 경우에 HIT의 빈도가 1~5%로 보고되어 이런 경우에는 고위험군으로 분류하여 예방적인 혈전용해제 치료를 제시하고 있다.^{9,14)} HIT의 임상적 진단은 발생 시기와 혈소판 수치의 감소 정도에 따라 판단되며, 전형적으로 헤파린 투여 후 5~14일 내에 혈소판감소증

이 발생한다.^{6,15)} HIT의 빈도는 보고마다 차이가 있으나 기저 혈소판 수치에 비해 50% 이하로 감소한 경우로 HIT를 정의했을 때, 평균적으로 2~5% 내외로 보고되고 있으며, 헤파린의 투여기간이 1주일을 넘어가면 증가하는 것으로 알려지고 있다.^{16,24)} 따라서 헤파린 투여 시에는 정기적인 혈액검사를 통해 혈소판 수치를 추적 관찰하는 것이 권장된다. 특히 수술 직후 또는 치료용량의 헤파린을 투여받는 경우에는 적어도 이를 간격으로 혈액검사를 시행하는 것이 권장되며,¹³⁾ 예방 목적의 헤파린 투여 시 혹은 중심정맥관을 지닌 환자의 경우에도 헤파린 투여 4일 후부터 14일까지 반복적인 혈소판 수치의 검사가 필요하다.^{1,16-18)} 또한 최근 100일 이내에 헤파린에 노출된 적이 있는 환자에서는 최초 혈액검사 후 24시간 이내에 혈소판 수치를 추적할 필요가 있다.

헤파린을 투여받는 환자에게 HIT 항체검사를 일상적으로 시행하는 것은 권장되지 않으나 혈소판감소증이 발생한 경우, 혈전증, 헤파린과 연관된 피부병변 등의 HIT 증상이 나타나면 시행해볼 필요가 있다.^{19,20)} 본 연구에서는 40명의 HIT 환자가 발생하였고, 대부분의 임상들이 헤파린 사용중단을 시행하였으며 항체 검사는 임상에서 현실적으로 용이하게 시행되지 않아 40명의 환자에서도 항체검사는 시행되지 않았다. 또한 HIT에서 동반되는 합병증이 혈전증은 본 논문 대상 환자군에서는 의무기록에 의존한 후향적 연구이므로 이에 관한 임상 양상 및 빈도에 관한 분석은 시행하지 못하였다.

일단 임상적으로 HIT가 의심되면 헤파린 투여를 중단함과 동시에 argatroban, lepirudin, bivalirudin, danaparoid 등의 비헤파린계 항응고제의 사용을 고려해야 한다.²¹⁾ 또한 이러한 환자에서는 혈전증을 시사하는 증상이나 징후가 없더라도 하지 정맥에 대한 초음파 검사 등을 통해 심부정맥 혈전증을 조기 진단하도록 권장된다. 상호교차반응의 위험성 때문에 저분자량 헤파린으로의 교체는 권장되지 않는다.²²⁾ 또한 심각한 출혈이 없는 경우에는 혈소판 제제의 수혈도 필요하지 않다.²³⁾

임상에서, 특히 급성 관상동맥 질환의 분야에서는, 헤파린이 광범위하게 사용되고 있으며 HIT의 유병률은 환자군이나 보고자에 따라 다양하고 평균 2~5%를 보고하고 있으나, 본 연구에서는 11.8%로 높게 나타났다. 이는 환자군을 급성 관상동맥 질환 환자들을 대상으로 연구를 진행하였고, 진단기준을 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 이하로 감소하거나 기저치에 비해 50% 이

하로 감소한 경우로 정의하였기 때문이라고 생각한다. 그러나 이전의 많은 연구에서 헤파린유도성 혈소판감소증의 정의를 헤파린 사용 후 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 이하로 감소하는 경우보다는 기저치에 비해 50% 이하로 감소하는 경우를 더 의미 있다고 제시하고 있고 대부분의 환자군이 대수술 및 외과 시술 후 환자나 외상 환자를 대상으로 연구를 진행하였으므로 본 연구 결과와 차이가 있을 수 있으며, 또한 본 연구의 진단기준이 다른 연구에 진단 기준에 비해 폭넓게 제시한 것은 사실이다.^{21,24)} 기저치에 비해 50% 이하로 혈소판 수치가 감소한 경우를 기준으로 할 때 본 연구에서도 1.8%로 기존 연구 결과와 비슷하였다. 또한 본 연구가 전향적 연구가 아닌 의무기록을 바탕으로 한 후향적 연구이기 때문에 급성 관상동맥 질환 환자군과 다른 기저 진단명으로 헤파린을 사용한 환자군 사이의 HIT 유병률의 차이에 관한 분석 및 HIT에서 동반되는 혈전증에 관한 분석은 시행하지 못하였으며, 따라서 앞으로 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경: 본 연구는 급성 관상동맥 질환 환자들을 대상으로 미분획 헤파린을 사용했을 때 헤파린유도성 혈소판감소증(Heparin-induced thrombocytopenia, HIT)의 발생 빈도와 임상 양상을 알고자 시행되었다.

방법: 2002~2003년까지 가천의대 길병원 심장센터에 관상동맥 질환으로 내원하여 미분획 헤파린을 투여 받은 환자 554명 중 기저 혈소판감소증이 있었거나 부정맥, 안정형/변이형 협심증, 폐동맥색전증 환자들을 제외한 급성 관상동맥 질환 환자 총 338명을 대상으로 이들의 의무기록을 검토하였다.

결과: 대상 환자의 평균 헤파린 투여기간은 6일(1~22일)이었다. 또한 338명의 대상환자 중, 40명(11.8%)에서 96시간 이상 헤파린을 투여한 후에 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 이하로 감소하거나 기저치에 비해 50% 이하로 감소하는 혈소판감소증을 보였다.

결론: 후향적 분석의 제한점을 고려하더라도 급성 관상동맥 질환환자에서 미분획 헤파린 투여 후 혈소판감소증의 빈도는 비교적 높았고, 그러나 이와 관련된 합병증인 혈전증에 관한 분석은 시행하지 못했다. 또한 대부분의 임상들이 헤파린 투여 후 기저질환 없이 발생하는 혈소판감소증의 경우 그에 대한 치료로 헤파린 중단을 시행하였다.

참 고 문 헌

- 1) Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000;96:1703-8.
- 2) Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995;89:431-9.
- 3) Schmitt BP, Adelman B. Heparin-associated thrombocytopenia: a critical review and pooled analysis. *Am J Med Sci* 1993;305:208-15.
- 4) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
- 5) Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76: 2121-31.
- 6) Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344:1286-92.
- 7) Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002;136:210-5.
- 8) Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135:502-6.
- 9) 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.
- 10) Greinacher A, Janssens U, Berg G, et al. Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) investigators. *Circulation* 1999;100:587-93.
- 11) Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban-915 Investigators; Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;163:1849-56.
- 12) Hahn JS, Kim HS, Lee MS, Kim HK, Ko YW. A study on unfractionated heparin induced thrombocytopenia in the treatment of thrombotic diseases. *Korean J Hemost Thromb* 1998;5:155-60.
- 13) Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003;101:2955-9.
- 14) Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with throm-

- boembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846-51.
- 15) Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002; 122:37-42.
- 16) Lee DH, Warkentin TE. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2004:107-48.
- 17) Poupard C, May MA, Iochmann S, et al. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999;99:2530-6.
- 18) Weitberg AB, Spemulli E, Cummings FJ. Effect of low-dose heparin on the platelet count. *South Med J* 1982;75:190-2.
- 19) Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1415-23.
- 20) Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2003;2:148-57.
- 21) Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:311S-37S.
- 22) Greinacher A, Michels I, Mueller-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia: the antibody is not heparin specific. *Thromb Haemost* 1992;67:545-9.
- 23) British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10-23.
- 24) Greinacher A. Treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm* 2003;5 (Suppl):S12-8.
- 25) Kim HC. Pathogenesis of thrombocytopenia. *Korean J Hematol* 1997;32:1-8.