



Akreditasi PP IAI-2 SKP

Trombositopenia akibat Heparin

Roveny

Dokter Umum RSUD Kembangan, Jakarta, Indonesia; Kolumnis Harian Medan Bisnis

ABSTRAK

Trombositopenia akibat heparin merupakan komplikasi serius yang terjadi 5-10 hari setelah terapi kontinu heparin. Terjadinya trombositopenia ini dimediasi oleh sistem imun dan melibatkan kompleks antigen antibodi. Trombositopenia akibat heparin dapat asimtomatik atau dengan komplikasi trombotik. Tatalaksana dilakukan dengan menghentikan segera terapi heparin dan memulai terapi antikoagulan alternatif.

Kata kunci: Antikoagulan alternatif, heparin, trombotik, trombositopenia

ABSTRACT

Heparin-induced thrombocytopenia is a serious complication of heparin therapy, occurs within 5-10 days of continuous heparin therapy. It is immune-mediated, involving antigen antibody complexes. Heparin-induced thrombocytopenia can be asymptomatic, but can present with thrombotic events. Treatment involves prompt cessation of heparin and the initiation of alternative anticoagulant. **Roveny. Heparin-induced Thrombocytopenia**

Keywords: Alternative anticoagulant, heparin, thrombocytopenia, thrombotic

PENDAHULUAN

Heparin adalah glikosaminoglikan bermuatan negatif yang dilepaskan oleh sel *mast* dan basofil selama proses pembekuan darah normal. Heparin dipakai untuk penanganan dan profilaksis penyakit tromboemboli.¹ Trombositopenia akibat heparin merupakan kelainan protrombotik, dimediasi oleh antibodi IgG yang berikatan dengan epitop di *Platelet Factor 4* (PF4) dan membentuk kompleks dengan heparin. Umumnya jumlah trombosit menurun sedang, bisa juga tidak terjadi trombositopenia, tetapi jumlah trombosit turun lebih 50% dari jumlah trombosit tertinggi sebelum terapi.^{2,3}

Risiko trombositopenia akibat heparin berkaitan dengan tipe heparin yang digunakan dan karakteristik pasien; wanita dan orang tua lebih berisiko. Trombositopenia akibat heparin lebih sering terjadi pada pasien bedah mayor dibandingkan pasien bedah minor atau nonbedah. Risiko trombositopenia akibat heparin juga berkaitan dengan durasi paparan heparin dan molekul heparin.^{2,3} Insidens meningkat 10 kali pada populasi

yang menerima heparin tidak terfraksi (3000 sampai 30000 Daltons) dibandingkan dengan heparin berat molekul rendah (2000 sampai 9000 Daltons).³

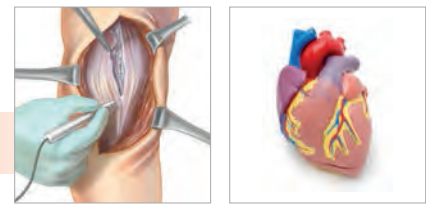
Trombositopenia akibat heparin biasanya terjadi 5-10 hari setelah terapi heparin dimulai, baik pada pasien yang mendapat heparin untuk pertama kali maupun paparan ulang,^{2,3} kecuali trombositopenia akibat heparin *onset* cepat yang ditandai dengan penurunan drastis trombosit beberapa jam setelah terapi heparin. Keadaan tersebut terjadi pada pasien telah terpapar heparin sebelumnya, yang telah memiliki antibodi PF4-heparin. Pada trombositopenia akibat heparin *onset* lambat, trombositopenia dan trombotik timbul beberapa minggu setelah paparan heparin.³ Trombotik dapat terjadi bersamaan dengan penurunan trombosit ataupun beberapa hari setelahnya; komplikasi tromboemboli terkait trombositopenia akibat heparin, misalnya trombotik vena dalam, emboli paru, infark miokard, *stroke*, trombotik arteri perifer yang dapat berkembang menjadi nekrosis hingga amputasi.^{1,4}

Kasus trombositopenia akibat heparin tidaklah jarang, dan sering tidak terdiagnosis atau justru *overdiagnosis* karena sering bermanifestasi bersama penyebab lain trombositopenia. Selain itu, pemeriksaan untuk mendiagnosis trombositopenia akibat heparin bersifat sensitif tetapi tidak spesifik.²

PATOGENESIS

Trombositopenia akibat heparin yang tidak melibatkan sistem imun akan sembuh sendiri tanpa komplikasi serius, biasanya berlangsung dalam 4 hari setelah paparan pada 10-30% pasien yang mendapat heparin. Heparin berikatan kuat dengan trombosit, sehingga menghambat adenil siklase dan menurunkan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) intraseluler. Akibatnya, ambang aktivasi trombosit akan menurun, terjadi agregasi trombosit dan trombositopenia. Trombositopenia akibat heparin yang demikian biasanya terjadi pada pasien sepsis, luka bakar, dan penyakit vaskuler; mungkin karena kondisi hiperaktivitas. Hitung trombosit jarang turun di bawah 100.000/mm³ dan terapi heparin bisa dilanjutkan tanpa terapi spesifik.¹

Alamat Korespondensi email: dr.roveny@gmail.com



Bentuk lebih berat terjadi pada trombositopenia akibat heparin yang dimediasi oleh imunitas. Kejadian tersebut diinduksi oleh antibodi IgG yang mengenali neoepitop di katup positif kemokin PF4. Saat aktivasi trombosit, PF4 akan dilepaskan dan berikatan dengan glikosaminoglikan anion di permukaan sel. PF4 berfungsi menghambat pembentukan megakariosit dan angiogenesis, serta memodulasi respons imun. Heparin akan berikatan dengan PF4 dan kompleks tersebut dikenali sebagai antigen, ditandai dengan pelepasan antibodi IgG untuk memerangi PF4-heparin.^{2,3,4} Kompleks imun yang terbentuk nantinya akan berkumpul di permukaan sel, berikatan silang dengan reseptor Fcγ di trombosit (Fcγ RIIa) dan reseptor Fcγ RI di monosit. Ikatan dan agregasi

reseptor trombosit Fcγ RIIa menyebabkan aktivasi berlebihan trombosit dan pelepasan mikropartikel prokoagulan.^{2,3} Mikropartikel trombosit dan monosit itu mengaktifkan kaskade koagulasi dengan melepaskan faktor jaringan, berikatan dengan faktor VIIa yang menyebabkan aktivasi faktor IX dan X.³

Mikropartikel juga memfasilitasi koagulasi dengan menyediakan permukaan membran fosfolipid yang bersifat anion. Permukaan tersebut akan mengaktifkan kaskade koagulasi melalui kompleks inisiasi (faktor jaringan, faktor VIIa, dan faktor X), kompleks intrinsik (faktor VIIIa, Ixa, dan X), serta kompleks protrombin (faktor Va, faktor Xa, dan protrombin).³

Selain berikatan dengan heparin, PF4 juga

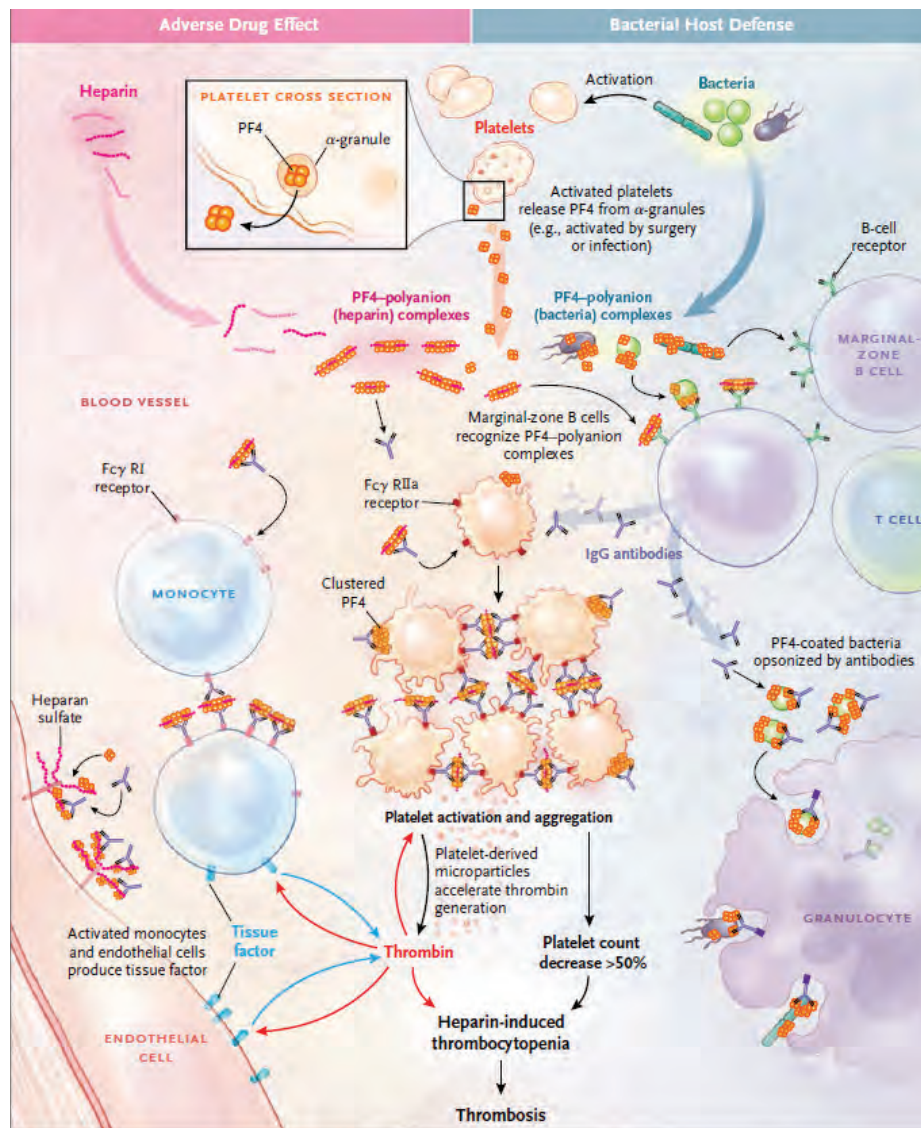
berikatan dengan polianion lain seperti asam nukleat dan lipopolisakarida di bakteri. Fenomena tersebut menjadi latar belakang terjadinya trombositopenia akibat heparin spontan setelah bedah mayor; prosedur bedah menyebabkan pelepasan DNA, RNA, atau glikosaminoglikan serta infeksi bakteri.^{2,3}

PF4 disinyalir akan mengalami perubahan segera setelah membentuk kompleks dengan polianion nonheparin misalnya permukaan bakteri, sehingga menginduksi reaksi imun primer. Kompleks PF4-polianion akan mengirim sinyal bahaya yang berakibat pada pembentukan antibodi IgG yang memfasilitasi opsonisasi dan fagositosis bakteri yang diselaputi PF4. Proses tersebut berlanjut selama paparan dengan heparin, akan tercetus reaksi imun sekunder. Trombosit yang diselaputi kompleks PF4-heparin menyebabkan produksi antibodi IgG titer tinggi yang lebih awal (antara hari ke-5 dan ke-14). Adapun antibodi anti-PF4-heparin diproduksi oleh sel B (zona marginal) yang dapat memediasi respons antibodi sementara.¹⁻⁴

Ada disosiasi antara perkembangan antibodi anti-PF4-heparin dan risiko kejadian trombositopenia akibat heparin. Walaupun hampir seluruh pasien trombositopenia akibat heparin memiliki antibodi anti-PF4-heparin, sebagian besar pasien dengan antibodi anti-PF4-heparin tidak berkembang menjadi trombositopenia. Penyebab antibodi menjadi patogenik masih belum diketahui, diduga berhubungan dengan titer antibodi atau ukuran kompleks PF4-heparin.^{2,3,4}

Beberapa pasien lebih rentan terhadap efek patogenik antibodi anti-PF4-heparin; antibodi anti-PF4-heparin terdeteksi pada 20-50% pasien pasca-operasi pintas koroner dengan risiko trombositopenia akibat heparin sebesar 1%. Sedangkan pada pasien pasca-operasi ortopedi, antibodi anti-PF4-heparin terdeteksi hanya pada 10% pasien, tetapi trombositopenia akibat heparin terjadi pada setengah populasi pasien.^{2,3}

Gambar 1 menunjukkan patogenesis trombositopenia akibat heparin sebagai efek tidak diinginkan dari terapi heparin, menunjukkan banyak persamaan dengan mekanisme pertahanan tubuh terhadap bakteri. PF4 yang dilepaskan dari α-granul



Gambar 1. Patogenesis trombositopenia akibat heparin²



Tabel 1. Sistem skoring evaluasi kemungkinan trombositopenia akibat heparin³

VARIABEL	PENILAIAN		
	0	1	2
Trombositopenia akut (Thrombocytopenia)	Hitung trombosit menurun >50% atau menurun $\geq 20.000/mm^3$	Hitung trombosit menurun >50% atau menurun 10.000 – 19.000 /mm ³	Hitung trombosit menurun >50% atau menurun $\leq 10.000/mm^3$
Mula kejadian (Timing of thrombosit count fall)	Hari ke 5-10 atau hari pertama jika ada paparan heparin dalam waktu dekat	Lebih dari hari ke-10 atau paparan tidak jelas	\leq hari ke-4 di mana tidak ada paparan heparin dalam waktu dekat
Trombosis (Thrombosis)	Trombosis atau reaksi anafilaktoid setelah bolus heparin	Trombosis progresif atau berulang	Tidak ada
Penyebab lain trombositopenia (Other causes of thrombocytopenia)	Tidak ada	Mungkin ada	Ada

trombosit berikatan dengan polianion seperti heparin atau polianion di permukaan bakteri, sehingga terjadi serangkaian perubahan membentuk kompleks PF4-polianion heparin atau PF4-polianion bakteri. Setelah aktivasi, limfosit B menghasilkan antibodi IgG anti-PF4-polianion. Antibodi tersebut dapat berikatan dengan bakteri lain yang diselaputi PF4 dan melakukan opsonisasi. Antibodi tersebut juga berikatan dengan kompleks PF4-heparin membentuk imunokompleks. Bagian Fc dari IgG berikatan dengan reseptor trombosit Fc γ R1a menyebabkan aktivasi dan agregasi trombosit yang agresif. Konsumsi trombosit intravaskuler menyebabkan penurunan jumlah trombosit dan produksi mikropartikel turunan yang mempercepat pembentukan trombin. Sebagai tambahan, antibodi juga mengaktifkan monosit (reseptor Fc γ RI) dan secara langsung ataupun tidak, mempengaruhi sel endotel dan menginduksi ekspresi faktor jaringan yang lebih banyak lagi. Akibatnya, pasien trombositopenia akibat heparin berada dalam risiko trombotis.^{1,2,3,4}

DIAGNOSIS

Diagnosis trombositopenia akibat heparin didasarkan pada penurunan jumlah trombosit lebih dari 50% atau trombotis dalam 5-10 hari setelah terapi heparin, terkait dengan adanya antibodi trombosit yang mengaktifkan trombositopenia. Penurunan jumlah trombosit terjadi dengan cepat dalam 1-3 hari pertama, relatif tidak menimbulkan trombositopenia jika nilai hitung trombosit awal tinggi.^{5,6}

Pemantauan trombosit harus dilakukan apabila pasien diduga memiliki risiko trombositopenia akibat heparin, misalnya pasien pasca-operasi jantung atau pasien

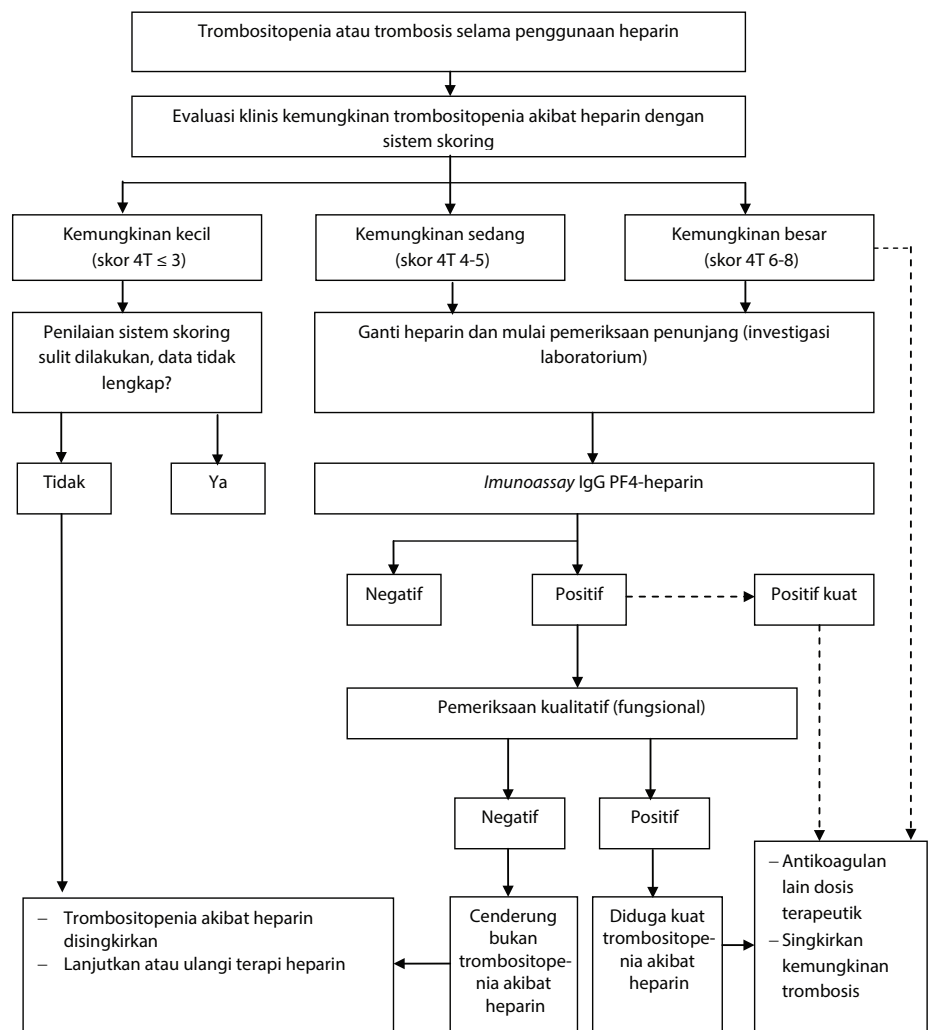
yang mendapat heparin tidak terfraksi setelah operasi mayor. Dalam minggu pertama setelah operasi mayor, umumnya pasien mengalami kenaikan reaktif jumlah trombosit. Pemantauan jumlah trombosit pada hari ke-5, ke-7, dan ke-9 memungkinkan diagnosis

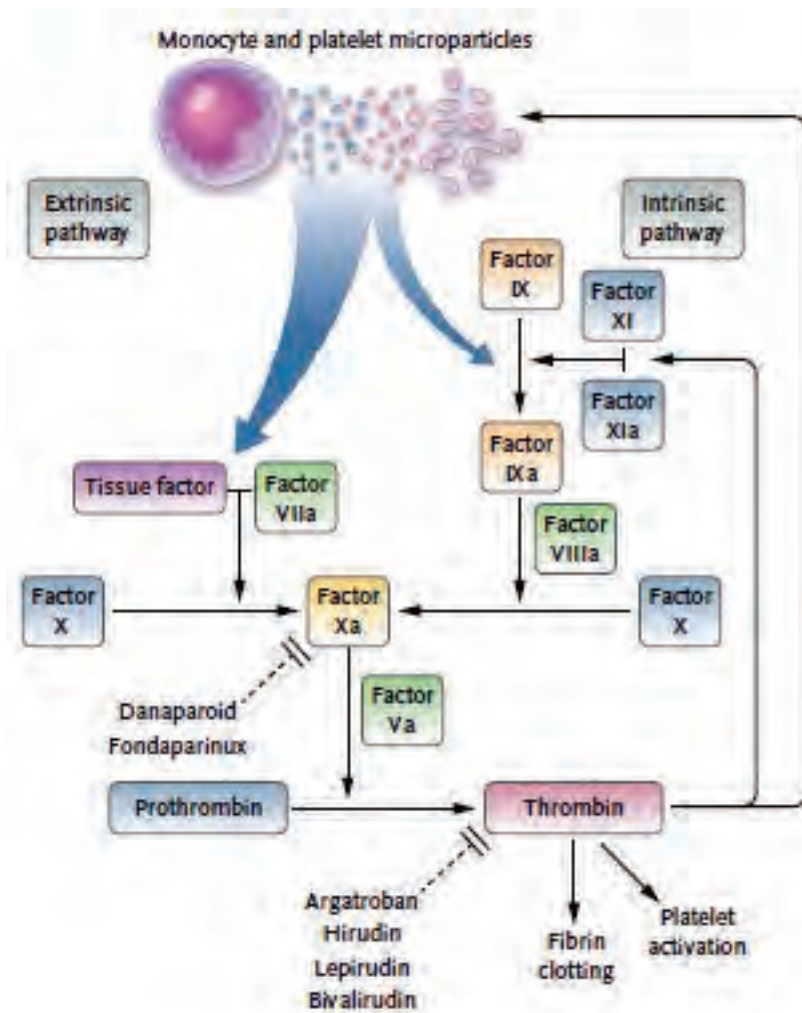
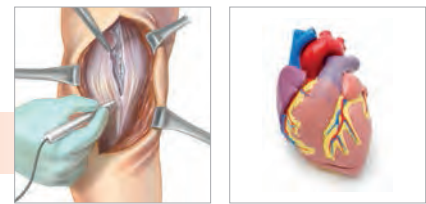
dini trombositopenia akibat heparin pada mayoritas pasien, tetapi sering tidak dapat mencegah komplikasi trombotis karena pada sekitar 20% pasien, komplikasi terjadi sesaat sebelum atau bersamaan dengan penurunan jumlah trombosit.^{3,5-7}

Sistem skoring 4T (Tabel 1) dapat membantu memperkirakan risiko trombositopenia akibat heparin, dengan mengevaluasi indikator. Masing-masing indikator diberi nilai 0-2; skor lebih tinggi mengindikasikan kecenderungan trombositopenia akibat heparin.^{2,3,5-7}

Skor kurang dari 4 memiliki angka prediksi negatif tinggi (97-99%) dengan angka prediksi positif rendah. Skor 4-5 memiliki angka prediksi positif 10-20%, sedangkan skor di atas 6 adalah 40-80%. Bias mungkin terjadi apabila ditemukan kondisi lain yang menyebabkan trombositopenia atau ada kesalahan hitung

Bagan. Algoritma diagnosis trombositopenia akibat heparin²





Gambar 2. Tempat kerja antikoagulan alternatif di kaskade koagulasi³

trombosit. Jika hal tersebut terjadi, terutama pada pasien dengan skor menengah dan tinggi, perlu pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis.^{3,6}

Pemeriksaan serologi untuk menegakkan diagnosis trombositopenia akibat heparin yaitu pemeriksaan kuantitatif terhadap kadar antibodi serta pemeriksaan kualitatif (fungsional) terhadap aktivasi trombosit yang dicetuskan oleh antibodi tersebut. Pemeriksaan kuantitatif mendeteksi antibodi anti-PF4-heparin atau molekul sejenis. Pemeriksaan tersebut memiliki sensitivitas sangat tinggi, tetapi spesifisitasnya relatif rendah. Hasil positif semu juga kerap terjadi, menyebabkan *overdiagnosis*.^{2,3} Pemeriksaan kualitatif seperti agregasi trombosit yang diinduksi heparin memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi. Namun, pemakaiannya dalam praktik klinis dibatasi oleh standarisasi

dan ketersediaan.²

Penderita trombositopenia akibat heparin lebih cenderung mengalami *overdiagnosis* dan *overterapi* akibat rendahnya spesifisitas pemeriksaan antibodi. Solusi yang ditawarkan saat ini adalah membatasi pemeriksaan antibodi pada antibodi IgG, karena hanya antibodi IgG yang mengaktivasi trombosit dan monosit. Pemeriksaan yang tersedia saat ini juga mendeteksi gabungan IgG, IgA, dan IgM.^{2,3} Trombositopenia hanya terjadi pada 2-15% pasien yang diterapi dengan heparin, yang memiliki antibodi anti-PF4-heparin. Pasien trombositopenia dengan antibodi anti-PF4-heparin negatif tidak perlu menjalani pemeriksaan ulang selama trombositopenia tidak makin masif dan tidak ada kejadian trombotik. Antibodi anti-PF4-heparin biasanya muncul sebelum penurunan jumlah trombosit.¹⁻³

Pemeriksaan penunjang untuk diagnosis trombositopenia akibat heparin juga tidak perlu dilakukan sebagai penapisan untuk penderita tanpa gejala. Nilai skoring 4T yang rendah atau sedang dengan antigen negatif akan menyingkirkan diagnosis trombositopenia akibat heparin. Sedangkan nilai 4T sedang atau tinggi dengan pemeriksaan positif cenderung mendiagnosis trombositopenia akibat heparin.^{2,3}

Pada penderita diduga kuat atau didiagnosis pasti trombositopenia akibat heparin, pemeriksaan ultrasonografi dapat dilakukan guna menyingkirkan kemungkinan trombotik vena dalam subklinis karena berisiko memperpanjang durasi terapi. Pada penderita trombositopenia akibat heparin dengan nyeri abdomen, hipotensi, serta perdarahan adrenal harus dipikirkan kemungkinan trombotik vena adrenal. Sedangkan jika sakit kepala hebat, harus dipikirkan kemungkinan trombotik sinus kavemosus.^{2,3,6}

PENANGANAN

Prinsip penanganan jika diduga kuat atau dipastikan trombositopenia akibat heparin adalah segera menghentikan terapi heparin dan memulai antikoagulan alternatif dalam dosis terapeutik. Dosis antikoagulan profilaksis tidak cukup untuk mengkompensasi pembentukan trombin yang masif sekalipun trombotik belum terjadi. Antagonis vitamin K seperti warfarin tidak boleh diberikan sebelum keadaan trombositopenia telah teratasi karena antagonis vitamin K menurunkan kadar protein C, sehingga berisiko menyebabkan gangren ekstremitas.^{2,3,7,8}

Gambar 2 menunjukkan kaskade koagulasi tempat antikoagulan alternatif pengganti heparin bekerja. Kompleks antibodi anti-PF4-heparin yang menandai adanya trombositopenia akibat heparin berikatan dengan FcγRIIIa di permukaan trombosit, FcγRI di permukaan monosit, dan diperkirakan permukaan sel lainnya. Faktor jaringan diekspresikan sehingga terjadi pelepasan mikropartikel yang mengaktivasi faktor VII, faktor X hingga dihasilkannya trombin. Kompleks faktor jaringan dan faktor VIIa juga mengaktivasi faktor IX dan jalur intrinsik. Keadaan hiperkoagulasi yang disebabkan trombositopenia akibat heparin dapat berakibat trombotik vena dan arteri, terutama di area pembuluh darah yang



Tabel 2. Terapi trombotopenia akibat heparin³

Agen	Ekskresi	Waktu paruh	Antidotum	Regimen	Pemantauan
Argatroban	Hepato-biliar	40-50 menit	Tidak ada	Infus intravena 2 µg/kgBB/menit, diturunkan hingga 0,5-1,2 µg/kgBB/menit pada pasien dengan penyakit hati, penyakit kritis, atau operasi jantung	Mengatur dosis untuk menjaga aPTT 1,5-3 kali batas normal
Desirudin	Ginjal	2-3 jam	Tidak ada	Dosis tetap subkutan 15 atau 30 mg setiap 12 jam	Tidak perlu
Bivalirudin	Enzim dan ginjal	25 menit	Tidak ada	Belum diketahui, diperkirakan 0,15-2 mg/kgBB/jam	Mengatur dosis untuk menjaga aPTT 1,5-3 kali batas normal
Danaparoid	Ginjal	24 jam	Tidak ada	Bolus intravena 1500 U jika < 60 kg; 2250 U if 60 – 75 kg; 3000 U jika 75 – 90 kg; 3750 U jika >90 kg, diikuti dengan infus intravena 400 U/jam selama 4 jam pertama, 300 U/jam selama 4 jam kedua, kemudian 150-200 U/jam	Mengatur dosis hingga anti-Xa 0,5-0,8 U/mL
Fondaparinux	Ginjal	17-20 jam	Tidak ada	5 mg subkutan sekali sehari untuk pasien <50 kg; 7,5 mg untuk 50-100 kg; 10 mg untuk > 100 kg	Tidak perlu

rusak. Antikoagulan alternatif menghambat koagulasi di area aktivasi tersebut. Danaparoid dan *fondaparinux* menghambat faktor X, sedangkan argatroban dan agen hirudin menghambat trombin.^{3,8,9}

Inhibitor trombin yang digunakan secara luas untuk penanganan trombotopenia akibat heparin adalah argatroban dan bivalirudin. *Inhibitor* trombin menyebabkan peningkatan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) sebanding dengan besaran dosis. Argatroban merupakan *inhibitor* trombin sintetik turunan asam amino L-arginin yang berikatan reversibel dengan permukaan aktif trombin, sehingga menghambat aktivitas katalisis. Efeknya segera dan stabil dalam 1-3 jam. Regimen standar, yaitu infus intravena 2 µg/kgBB/menit, pada penderita dengan gangguan fungsi hati, sakit kritis, dan operasi jantung kecepatan infus inisialnya harus dikurangi. Argatroban memiliki waktu paruh singkat, sehingga dapat terjadi keadaan hiperkoagulabilitas bila terapi dihentikan sementara penderita masih dalam status prokoagulasi.^{3,5,6,8,9} Bivalirudin merupakan analog hirudin dengan waktu paruh singkat. Bivalirudin mengikat trombin, baik di permukaan yang bebas maupun di permukaan yang terikat fibrin. Bivalirudin digunakan sebagai antikoagulan untuk operasi jantung pada pasien yang sedang menderita atau memiliki riwayat trombotopenia akibat heparin.^{3,5,6,8,9}

Danaparoid merupakan campuran nonheparin berat molekul rendah glikosaminoglikan yang

meliputi heparan sulfat, dermatan sulfat, dan kondroitin sulfat. Danaparoid dapat diberikan intravena atau subkutan dan tidak menembus sawar plasenta. Danaparoid memiliki efek antikoagulan yang panjang, bekerja menghambat faktor X. Penelitian *in vitro* menunjukkan adanya reaksi silang danaparoid dengan antibodi yang menyebabkan keadaan trombotopenia akibat heparin. Eksaserbasi trombotopenia akibat heparin selama terapi danaparoid pernah dilaporkan meski sangat jarang.^{3,5,6,8,9} *Fondaparinux* merupakan antitrombin sintetik yang bekerja secara jangka panjang menginhibisi faktor X. *Fondaparinux* cepat diserap setelah suntikan subkutan dalam dosis terapeutik 5-10 mg. *Fondaparinux* dapat menginisiasi pembentukan antibodi anti-PF4, tetapi kompleks imun tersebut tidak mengaktivasi trombosit.^{3,5,6,8,9}

Tabel 2 meringkas antikoagulan alternatif yang digunakan dalam terapi trombotopenia akibat heparin.

Trombotopenia akibat heparin merupakan faktor risiko tromboemboli yang sifatnya sementara dan reversibel. Terapi antikoagulan sebaiknya dilanjutkan hingga 4-6 minggu pada penderita trombotopenia akibat heparin serta 3 bulan pada penderita dengan trombotosis. Pemberian antagonis vitamin K dini harus dihindari karena menyebabkan penurunan cepat protein C yang merupakan antikoagulan alami.³ Apabila jumlah trombosit telah normal, warfarin boleh diberikan pada dosis 5 mg per hari atau kurang dan

ditingkatkan perlahan untuk mendapatkan nilai *International Normalized Ratio* (INR) antara 2-3. Penderita trombotopenia akibat heparin berisiko mengalami nekrosis kulit dan gangren ekstremitas selama inisiasi terapi warfarin. Warfarin diberikan bersama antikoagulan alternatif selama sekurang-kurangnya 5 hari dan sampai INR tercapai.^{3,5}

Transfusi trombosit profilaksis harus dihindari pada penderita trombotopenia akibat heparin. Risiko perdarahan penderita rendah dan transfusi akan meningkatkan risiko trombotosis. Transfusi trombosit boleh dipertimbangkan jika diagnosis masih belum bisa ditegakkan.^{2,3,5,9}

SIMPULAN

Trombotopenia akibat heparin yang tertunda serta trombotopenia akibat heparin spontan atau autoimun berlangsung karena tidak adanya paparan heparin

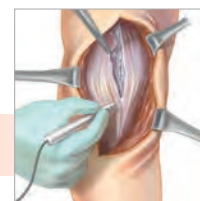
Tes antibodi heparin Trombosit Faktor 4 dilakukan apabila gambaran klinis mengarah pada trombotopenia akibat heparin. Tes tersebut memiliki nilai prediksi negatif yang tinggi tetapi nilai prediksi positifnya rendah.

Penanganan trombotopenia akibat heparin yang akut dilakukan dengan menghentikan terapi heparin dan memulai terapi antikoagulan alternatif selain warfarin

DAFTAR PUSTAKA :

- Sakr Y. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: An overview. *Sakr Critical Care* [Internet]. 2011 [cited 2015 Dec 01];15:211. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219407/>
- Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 01];373:252-61. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1411910>

CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT



3. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013;368(8):737-44. doi: 10.1056/NEJMct1206642.
4. Gupta S, Gupta MM. Heparin induced thrombocytopenia. *JAPI* [Internet]. 2008;56:622-627. Available from: http://www.japi.org/august_2008/u_622.pdf
5. Cuker A, Mark AC. Clinical practice guideline on the evaluation and management of adults suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT). American Society of Hematology [Internet]. 2013 [cited 2015 Dec 01]. Available from: <http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick.../529.aspx>
6. Garber J, Rose A. Heparin induced thrombocytopenia. Adult inpatient clinical practice guideline. University of Wisconsin [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 01]. Available from: http://www.uwhealth.org/files/uwhealth/docs/anticoagulation/Heparin_Induced_Thrombocytopenia.pdf
7. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 [cited 2015 Dec 01]. Available from: http://www.bcshguidelines.com/documents/HIT_2012.pdf
8. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* [Internet]. 2006 [cited 2015 Dec 01];133:259-69. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2006.06018.x/pdf>
9. Coutre S. Management of heparin-induced thrombocytopenia [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 01]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-heparin-induced-thrombocytopenia>