

Heparin İlişkili Trombositopeni (HİT)



Prof. Dr. Nedim Çekmen

Ankara Güven Hastanesi Anesteziyoloji ve Genel Yoğun Bakım Kliniği

Sunum Akışı

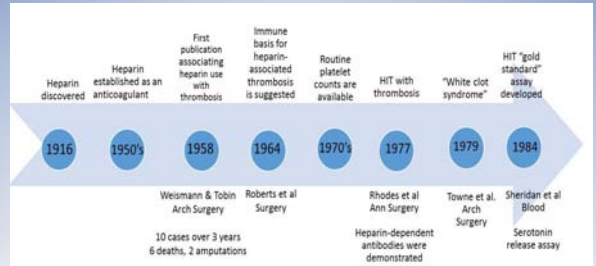
- Tanım
- İnsidans ve Risk Faktörleri
- Tipleri ve Fazları
- Patofizyoloji
- Klinik
- Tanı ve Ayırıcı Tanı
- Komplikasyonlar ve Tedavi
- Sonuç

Tanım

Heparinin tetiklediği immün yanıtla ilişkili olarak gelişen, trombositlerin antikor aracılı aktivasyonu ve buna bağlı tüketimi ile oluşan trombositopeni ve tromboz ile karakterize geçici, edinilmiş bir sendromdur

Greinacher A. NEJM 2015;173:252-61.

Tarihçe



Greinacher A. NEJM 2015;173:252-61.

İnsidans ve Mortalite

▶ HİT	İnsidans	▶ % 0.2- 3
HİT	Mortalite	▶ % 5-10
▶ HİT	Morbidity	▶ % 30
▶ HİT	Trombozis insidansı	▶ % 20-50
HİT	Tedavi kesilmesi + trombozis insidansı	▶ % 30-60

Greinacher A. NEJM 2015;173:252-61.

Risk Faktörleri

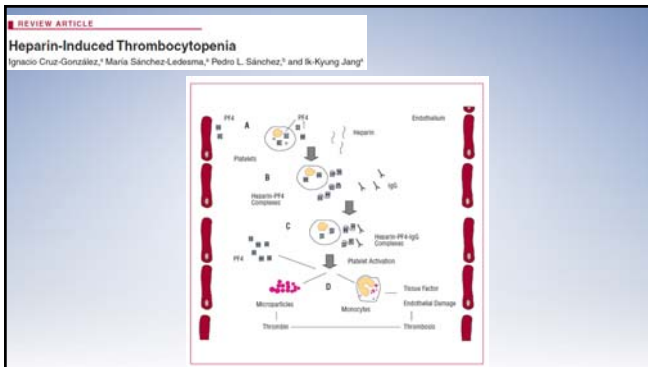
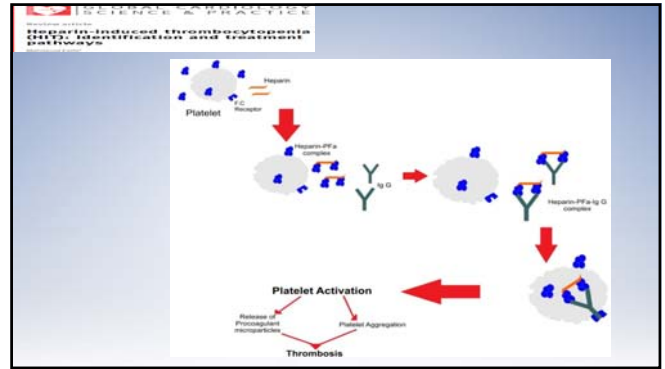
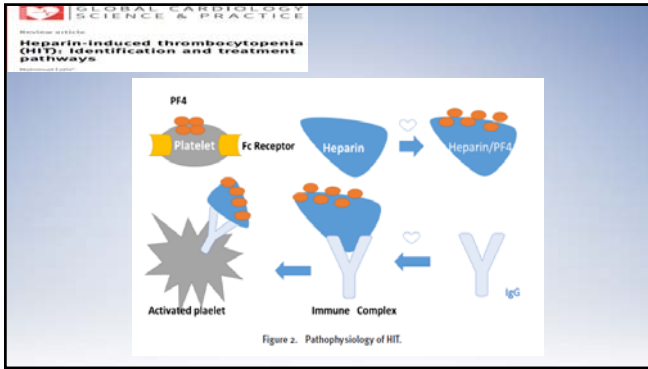
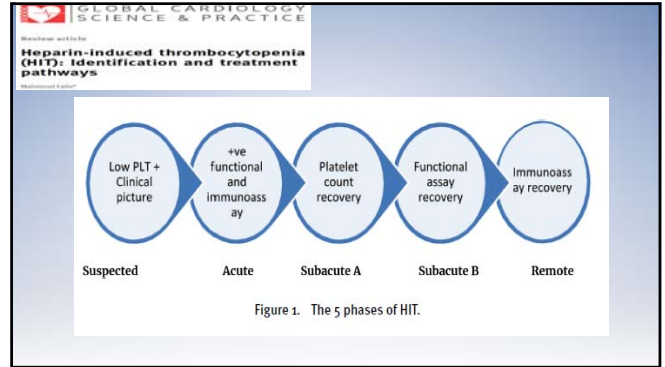
- 1- Unfraksiyonel heparin karşı LMWH (Cerrahi hastalarda)
 - . Unfraksiyonel heparin>LMWH
- 2- Heparin dozu
 - . Terapötik doz>Profilaktik doz>Çok yüksek doz
- 3- Cinsiyet (Unfraksiyonel heparin alanlarda)
 - . K>E
- 4- Cerrahi
 - . Cerrahi hastalar>medikal hastalar (Cerrahi hastalarda vasküler travmadan dolayı)

Gupta S, et al. WJCCM 2015; 4: 202-12.

HİT Tipleri

Parametre	Tip 1 HİT	Tip 2 HİT
Sıklık	% 10-30	% 1-3
Zamanlama	1-4.günler	5-10.günler
Trombosit sayısı	<150.000	20-60.000
Heparin başlanmasından sonra geçen süre	<5 gün	>5 gün
Antikor	Negatif	Pozitif
Tromboz riski	Yok	% 30-50
Kanama	Yok	Nadiren
Yaklaşım	Gözlem	Heparin kesilir, alternatif antikoagülan başlanır

Gupta S, et al. WJCCM 2015; 4: 202-12.



Tanı

- 5 günden daha uzun heparin alımı (Heparin alanlarda platelet % 50 ↓)
- HİT şüphesinin varlığı
- Diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması
- Klinik değerlendirme ve 4T⁺ skorlamasının kullanılması
- Laboratuvar testler (HİT antikorlarının gösterilmesi)
 - ELISA
 - Serotonin salınım testleri
 - Aktive platelet testleri
 - Flow sitolojisi
- Heparin kesildikten 4-14 gün sonra platelet sayısının yükselmesi

Gupta S, et al. WJCCM 2015; 4: 202-12.

4T' Skoru

4T	2 Puan	1 Puan	0 Puan
Trombositopeni	Trombosit sayısında >100 düşüş veya en düşük değer <30-100(12 ⁹) aralığında	Trombosit sayısında 50-100 aralığında düşüş veya en düşük değer 10-10(12 ⁹) aralığında	Trombosit sayısında <50'den düşüş veya en düşük değer <10(12 ⁹)
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya <48-24 saat içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanma yokluğu varsa	Heparin başlamasından 10 gün sonra veya başlama zaman kesin bilinmiyorsa veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanma yokluğu varsa	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde (yalnı zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalar)
Tromboz veya diğer olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz; deri nekrozu veya heparin balsundan sonra akut sistemik reaksiyon	Birkaç, lokal veya pasif tromboz; eritemli deri lezyonları	Bulgı yok
Trombositopeniye yol açabilecek diğer sebepler	Yok	Olus	Var

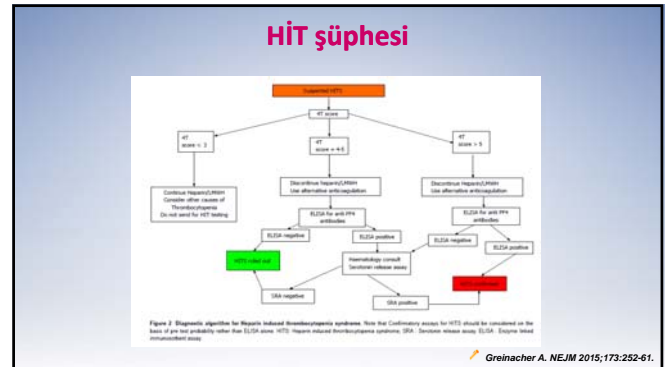
4T' skorunun değerler dırılması

Skor 0 - 3 : HIT olasılığı düşük

Skor 4 - 5 : HIT olasılığı orta

Skor 6 - 8 : HIT olasılığı yüksek

Gupta S, et al. WJCCM 2015; 4: 202-12.



Cerrahi Hastalarda HİT Şüphesi

Cerrahi	Postop. platelet takibi
KVS cerrahisi Obstetrik	4 ile 14 gün arası her 2-3 günde veya heparin tedavisi kesilene kadar (Grade 2C)
Önceki 100 gün içinde heparin maruziyeti	Heparin başladıktan 24 saat sonra (Grade 2C)

Greinacher A. NEJM 2015; 173:252-61.

Heparin-Induced Thrombocytopenia

Ignacio Cruz-González,¹ Maria Sánchez-Ledesma,² Pedro L. Sánchez,³ and R-Kyung Jang⁴

Method	Technique	Advantages	Disadvantages
Conventional	Serotonin release	Quantification of serotonin released by platelet granules via radiolabeling or chemical detection	Higher sensitivity (>95%) Requires platelet donors. Radioactive technique. Use restricted to research laboratories
	Platelet activation	Direct visualization of platelet aggregation	
	Adenosine triphosphatase release	Detected through luminescence	
	Platelet microparticles	Detection via flow cytometry	Use restricted to research laboratories Limited sensitivity and specificity; requires platelet donors
	Aggregation test	Measurement of platelet aggregation with a conventional aggregometer	Availability
Immunologic	Assess V binding	Cytometric quantification of serum V bound to activated platelets	
	PF4 IgG immunofluorescence	Detects PF4 polyvinyl sulfates	Availability; high sensitivity
	PF4 Heparin electroimmunoassay	Detects PF4-heparin-IgG complexes	High sensitivity and better specificity (only detects IgG)

*IgG indicates immunoglobulin G. Modified from Nagtzaam et al.⁸

Heparin induced thrombocytopenia in critically ill: Diagnostic dilemmas and management conundrums

Sachin Gupta, Rishabh Singh, Thirugopal, Cameron Green, John Boffa, May Train | *Journal of Intensive Care Medicine* 2017 August 4; 32(8): 303-313

	4T score < 3 ⁽¹⁴⁾	ELISA ⁽¹⁵⁾	IgG specific ELISA ⁽¹⁶⁾	OD cut off > 1.0 ⁽¹⁷⁾	Heparin confirmation test for IgG specific ELISA ⁽¹⁸⁾	Serotonin release assay ⁽¹⁹⁾	Whole blood impedance Aggregometry ⁽²⁰⁾
Sensitivity	-	100%	100%	97%	94%	100%	91.5-93.5%
Specificity	-	81%	99%	93%	90%-93%	95%-97%	84%-96%
PPV	-	25%	40%	42%	47%	NA	84.4%-94.6%
NPV	-	100%	100%	100%	94%	95.5%	NA

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; NA: Not applicable as serotonin release assay is the gold standard assay for diagnosis of heparin induced thrombocytopenia syndrome.

Heparin-Induced Thrombocytopenia

Ignacio Cruz-González,¹ Maria Sánchez-Ledesma,² Pedro L. Sánchez,³ and R-Kyung Jang⁴

Condition	Comment
Acute thrombocytopenia	
Dilution	Hemodilution, transfusion of packed cells, platelet sequestration in hypersplenism
Technical issues	Poor anticoagulation of the sample Subjects with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia (see essay)
Reduced production (bone marrow)	
Viral infections	Human immunodeficiency virus, Epstein-Barr virus, rubella, hepatitis C, etc
Chemotherapy and radiation therapy	
Acquired bone marrow aplasia or hypoplasia	Fanconi anemia
TAR syndrome	
B ₁₂ or folic acid deficiency	
Direct alcohol toxicity	
Increased platelet destruction	
Immune-mediated	Post-transfusion, neonatal, post-transplant Cytomegalovirus, infectious mononucleosis
Infections or inflammation	Balloon pump, catheters, ventricular assist device, ventilators
Drugs	Heparin through a non-immune-mediated mechanism Heparin through an autoimmune mechanism Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors Others: quinine, guanidine, valproic acid

Others: antiphospholipid syndrome, HELLP syndrome, heparin, TTP, TTP, HUS, DIC

Klinik

Trombositopeni

- Çoğu hastalar
 - Trombositopeni
 - > % 50 platelet sayısında ↓
 - HİT klinik varlığı
- Hastaların % 10'u
 - Trombositopeni
 - % 30-50 platelet sayısında ↓
 - HİT klinik varlığı
- Hastaların % 5'i
 - Trombositopeni yok
 - % 30-50 platelet sayısında ↓
 - HİT klinik varlığı

Tromboz

- Cerrahi hastalarda % 25 ilk bulgudur
- Cerrahi hastalarda arteriyel tromboz daha siktir
- Medikal hastalarda venöz tromboz daha siktir
- 100 gün içinde heparin maruziyeti
- 5-14 gün sonrası daha tipiktir
- Trombositopeni genellikle mevcuttur
- Diğer bulgular: -Deri nekrozu
-Akut sistemik reaksiyon
-Adrenal ven trombozu

Nishimura M. NEJM 2016;61:529-41.

Komplikasyonlar

- DVT
- Pulmoner embolizm
- MI
- Extremite arterlerinde oklüzyon
- TIA
- SVH
- Deri nekrozu
- End-organ hasarı (Adrenal, dalak, bağırsak, KC, Renal)
- Kanama (Nadir)
- Ölüm

Greinacher A. NEJM 2015;173:252-61.

Heparin- Induced Thrombocytopenia (HIT): a Case Report of CABG

Patient

Aliyeva Jakongirifar¹, Majid Galestani-Eraghi², Mohammadi Ali Saghati³
Journal of Cellular & Molecular Anesthesia (JCMA)



Tedavi

Güçlü şekilde HIT düşünüldüğünde/HİT tanısı doğrulandığında (Trombositopeni +, Tromboz +/-, Akut sistemik reaksiyon +/-)

- ✓ Heparin tedavisi hemen kesilmeli
- ✓ Heparin dışı bir antikoagülan başlanmalı
 - . Direkt trombin inhibitörleri
 - Lepirudin (Grade 1C)
 - Argatroban (Grade 1C)
 - Bivalirudin (Grade 2C)
 - . Faktör Xa inhibitörleri
 - Danaparoid (Grade 1B)
 - Fondaparinux (Grade 2C)
- ✓ Alt ekstremite rutin USG (Trombozun en sık olduğu yer)

Greinacher A. NEJM 2015;173:252-61.

REVIEW ARTICLE

Heparin-Induced Thrombocytopenia

Rev. Epi. Cardiol. 2007;62:103-107;402
Ignacio Cruz-González,¹ María Sánchez-Ledesma,² Pedro L. Sánchez,³ and R. Kyung Jang⁴

TABLE 5. Drugs for the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia^a

Drug	Dosage	Onset	Monitoring	Comment
Direct thrombin inhibitors				
Lepirudin	Bolex, 0.4 mg/kg perfusion, 0.15 mg/kg/h (reduce in case of renal insufficiency)	Renal	aPTT (adjust to 1.5-2.5)	Not to be used in case of acute renal insufficiency. Some authors recommend initial doses of 0.3 mg/kg/h ¹⁰ and 0.10-0.175 mg/kg/h ¹¹
Argatroban	2 mg/kg/h maximum 10 µg/kg/min; PCA 20 µg/kg/min (initial 200 µg/kg)	Hepatic	aPTT (adjust to 1.5-3); In PCA, adjust ACT to 200-400 s	Can be used neonatally. Tested in combination with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors
Bivalirudin	PCA bolus, 0.25 mg/kg infusion, 1.75 mg/kg/h Following the procedure, infusion at 1.75 mg/kg/h for 4 h or 0.2 mg/kg/h for 20 h	Enzymatic (80%) and renal (20%)	ACT, aPTT	Experience with PCA
Factor Xa inhibitors				
Danaparoid	Bolex, 2250 U infusion, 400 U/h for 4 h, 300 U/h 4 h, and 100-200 U/h to flow	Renal	Unnecessary; Factor Xa 0.5-0.8 U/ml	
Fondaparinux	2.5 mg Qd subcutaneously	Renal	Unnecessary; Factor Xa 0.5-0.8 U/ml	Limited experience in HIT

HIT: heparin-induced thrombocytopenia; ACT, activated clotting time; PCA, percutaneous coronary intervention; aPTT, activated partial thromboplastin time.

Platelet Transfüzyonu

- HİT tanısı olan hastalarda profilaktik platelet transfüzyonundan kaçınılmalıdır (Grade 1C)
- Bu hastalarda kanama riski çok düşüktür, böyle transfüzyonlar tromboz riskini artırır (Grade 1B)
- Kanama olursa platelet transfüzyonu (Grade 2C)
- Trombosit sayısı < 150 bin ise warfarin verilmemelidir (Grade 1C)

Greinacher A. NEJM 2015;173:252-61.

