

HEPARİN İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ (HIT) KILAVUZU

Heparinin immünolojik yan etkisi ile antikor aracılı trombosit aktivasyonu ve buna bağlı tüketimi sonucu, trombositopeni ve tromboz ile görülen geçici, edinsel bir sendromdur. HIT kliniko-patolojik bir sendrom olup trombositopeni ve/veya trombozun oluşumunda heparine bağımlı, trombositleri aktive eden IgG antikorların varlığı ile tanısı doğrulanır. Heparine bağımlı non-immun trombositopenilerden ayırımının yapılması gereklidir (Tablo 1).

Tablo 1. Immün ve non-immün HIT'in ayırımı

Değişkenler	İmmün HIT (Tip II)	Nonimmün HIT (Tip I)
Sıklık	%2-3	%10-30
Trombosit sayısındaki düşüş	Orta veya ağır	Hafif
Heparin başlanmasından sonra geçen süre	>5 gün (son zamanlarda heparin kullanmışsa daha kısa olabilir)	<5 gün
HIT antikorları	Yüksek	Yok
Tromboz riski	Var	Düşük
Tedavi	Heparin tedavisinin kesilmesi, alternatif antikoagulan verilmesi	Gözlem

Heparin kullanan hastalarda trombositopeni ve/veya tromboz gelişir ise HIT tanısı akla getirilmelidir. Klinik olasılık değerlendirme için 4T olasılık değerlendirme yapılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Test öncesi olasılık değerlendirmesi: 4 T skorlama

	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit sayısında %50'den fazla düşme veya dip değer $20-100 \times 10^9$ hücre/L arasında	Trombosit sayısında 30-50% arasında düşme veya dip değer $10-19 \times 10^9$ hücre/L arasında	Trombosit sayısında %30'den a düşme veya dip değer 10×10^9 hücre/L'nin altında
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Başlangıç 5-10 gün veya < 1 gün (son 30 gün içinde heparin kullanılmışsa)	> 10 gün, veya zaman belirsiz, veya 1gün < son 31-100 gün içinde heparin kullanımı	Trombosit sayısı düşüşü < 4gün (son zamanlarda heparin kullanımı olmayacak)
Tromboz veya diğer olaylar	Kanıtlanmış tromboz; deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra akut sistemik reaksiyon	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz; eritemli deri lezyonları	Bulgu yok
Trombositopeninin diğer sebepleri	Yok	Olması muhtemel	Kesinlikle var

4 T' skorunun değerlendirilmesi

•Skor 0-3:

HIT olasılığı düşük

•Skor 4 - 5:

HIT olasılığı orta

•Skor 6 – 8:

HIT olasılığı yüksek

Heparinin yapısı, kullanıldığı klinik durumlar ve hasta guruplarına bağlı olarak HIT gelişimi riski tahmin edilerek gerekli takip ve tedaviler düzenlenir (Tablo 3).

Tablo 3. HIT gelişiminde risk faktörleri

Tahmini riskin >%1 olduğu hasta grubu <ul style="list-style-type: none">• Profilaktik doz SH (>4gün) alan postoperatif hastalar• Terapatik doz SH (>4gün) alan postoperatif hastalar #
Tahmini riskin %0,1-%1 olduğu hasta grubu <ul style="list-style-type: none">• Profilaktik veya terapatik doz UFH (>4gün) alan medikal/jinekolojik hastalar• Cerrahi sonrası DMAH (>4gün) alan hastalar• Cerrahi sonrası SH ile damar yolu yıkanan (>4gün) hastalar• SH'den sonra DMAH alan medikal/cerrahi hastalar
Tahmini riskin <%0,1 olduğu hasta grubu örnekleri <ul style="list-style-type: none">• DMAH (>4gün) alan medikal/jinekolojik hastalar*• Sadece heparin ile damar yolu yıkanan medikal/jenekolojik hastalar• 4 günden kısa süre SH veya DMAH alan bütün hastalar

#En iyi kardiyak cerrahi sonrası hastalarda ortaya konmuştur.

*Bir çalışmada, DMAH alan medikal hastalarda HIT sıklığının %0,1-1 arasında olabileceği ileri sürülmüştür, fakat bu çalışma istatistiksel sınırlar dışındadır ve çalışmanın sonuçları konfirme edilmemiştir.

SH: standart heparin

DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin

ÖNERİLER

HIT için trombosit sayısının takibi:

- Heparin alan hastalarda klinisyene göre değerlendirilen HIT riski >%1 ve %0,1-%1 arasında olanlarda trombosit sayısı takip edilmelidir.

Kısa süre önce heparin alan hastalarda trombosit sayısının takibi:

- Heparin tedavisi başlanacak hastalarda, son 100 gün içinde SH uygulanmış olma ihtimali varsa başlangıçta ve 24 saat sonrasında trombosit sayımı yapılır.

IV SH bolus verilimi sonrası anaflaktoid reaksiyonlar:

•IV bolus SH verilisini takiben 30 dk içinde akut inflamatuvar, kardiyο-respiratuvar, nörolojik, veya diğer beklenilmeyen belirti ve bulguların ortaya çıktığı hastalarda trombosit sayısına hemen bakılarak önceki sayı ile karşılaştırılmalıdır.

Terapötik doz SH verilen hastalarda trombosit sayısının takibi:

•Terapötik dozda SH verilen hastalarda 4-14. günler arasında 2-3 günde bir trombosit sayısı bakılmalıdır.

Antitrombotik profilaksi için post-operatif SH verilen hastalarda trombosit sayısının takibi:

•Post-operatif antitrombotik profilaksi için UFH verilen ve HIT için yüksek riskli hastalarda (HIT riski >%1) post operatif 4-14. günler arası veya UFH sonlandırılana kadar (hangisi önce olur ise), gūnaşırı trombosit sayısı bakılmalıdır.

HIT olasılığı düşük olan hastalarda (% 0.1- 1) trombosit sayısının takibi:

•Proflaktik doz SH verilen medikal/obstetrik hastalara, post-operatif proflaktik doz DMAH verilen hastalara, post-operatif intravasküler kateterleri SH ile yıkanan hastalara, öncesinde SH almış medikal/obstetrik hastalara DMAH verilirken, post operatif 4-14. günler arası veya heparin sonlandırılana kadar (hangisi önce olur ise), en az 3 günde bir trombosit sayısı bakılmalıdır.

HIT olasılığı zayıf olanlarda (HIT risk < 0.1%) trombosit sayısının takibi: SH ve DMAH

•Medikal ve obstetrik hastalara proflaktik DMAH verilirken, medikal hastaların intravasküler kateterlerinin SH ile yıkanmasında (HIT risk < 0.1%), trombosit sayımı ve takibi gerekli değildir.

HIT olasılığı zayıf olanlarda (HIT risk < 0.1%) trombosit sayısının takibi: Fondaparinux

•Fondaparinux uygulananlarda rutin trombosit takibi önerilmez.

Trombosit sayısı bakılmayan hastaların takibi:

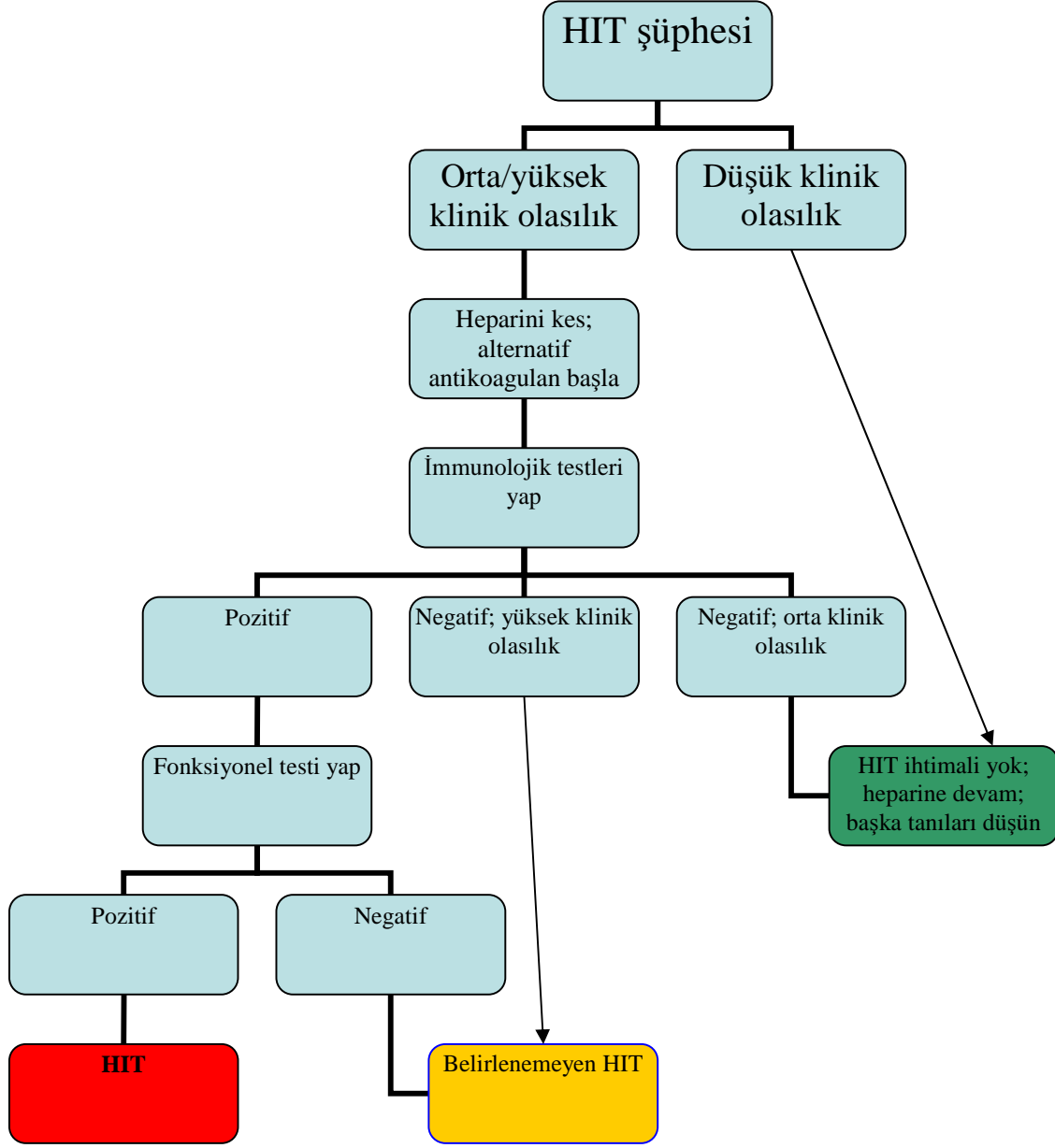
•Ayaktan heparin uygulamalarında hastalara HIT bulguları hakkında bilgi verilmelidir.

Klinik bulguları HIT için yeterli olmayanlarda HIT antikorlara bakılması:

•Heparin alan hastalarda, kardiyak veya vasküler cerrahi planlanan hastalarda, trombositopeni, tromboz, heparin ilişkili cilt lezyonu veya HIT tanısında olası diğer bulguların yokluğunda rutin HIT antikor testi istenmez.

Ne zaman HIT'den şüphelenilmelidir:

•Son iki hafta içinde heparin almış veya halen almakta olan hastalarda, tedavinin 5-14. günlerinde başlangıç değerine göre trombosit sayısının % 50'den fazla düşmesi ve/veya tromboz olması durumunda HIT tanısı için araştırma yapılmalıdır.



Şekil 1. HIT tanı ve tedavi başlama algoritması

TEDAVİ

Trombozlu veya trombozsuz HIT'in tedavisi için heparin dışı antikoagulanlar (HDA):

- Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HIT'li hastalarda tromboz mevcudiyetine bakılmaksızın alternatif HDA'lar kullanılmalıdır (Tablo 3).
- Heparin tedavisine devam edilmesi veya VKA'nin (vitamin K antagonistleri) kullanılması önerilmez.
- Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HIT'li hastalarda DVT klinik bulgularının varlığına bakılmaksızın alt ekstremitte venlerinin Doppler USG ile incelenmesi önerilir.

- Trombozsuz HIT'li hastalarda antikoagulasyon süresi bilinmemektedir. Heparinin kesilişinden sonraki 30.güne kadar tromboz olabildiğinden, en az 30 gün ve/veya trombosit sayısı tamamen normalleşerek plato çizene kadar HDA verilebilir.
- Trombozlu HIT'li hastalarda antikoagulasyon süresi en az 3-6 ay süreli olmalıdır.

Tablo 3. Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HIT'li hastalarda kullanılan HDA'lar ve karakteristik özellikleri (**Argatroban, Lepirudin, Bivalirudin ve Danaparoid Türkiye'de mevcut değildir. Fondaparinux (Arixtra) Türkiye'de mevcut olup HIT'li hastalarda kullanımı için onayı yoktur.**)

<i>Değişkenler</i>	Argatroban	Lepirudin	Bivalirudin	Danaparoid	Fondaparinux
Yapı	Sentetik, L-arginin derivativesi	Hirudin'in rekompinant formu	Sentetik Peptit	Glikozaminoglukanların karışımı	Sentetik Pentasakkarid
Aktivite	Direkt trombin inhibitörü	Antitrombin	Antitrombin	Anti-faktör Xa	Antifaktör Xa
Atılım	Hepatobilier	Böbrek	Enzimatik (%80), böbrek	Böbrek	Böbrek
Yarılanma ömrü	40-50 dakika	80 dakika	25 dakika	18-24 saat	17-20 saat
Takip	aPTT x1.5-3 (tedavi öncesi)	aPTT x1.5-2 (tedavi öncesi)	aPTT x1.5-2.5 (tedavi öncesi)	Anti faktör Xa düzeyi 0.5-0.8 U/ml	Anti faktör Xa düzeyi
HIT'deki dozu	Başlangıç dozu 2 µg/kg/dk IV, bilirubin>1.5mg/dl, kalp yetersizliği, kardiyak cerhi sonrası, anazarka ödem; 0.5-1.2 µg/kg/dk	0,2 mg/kg IV bolus (sadece uzuv veya hayati tehdit varsa), maksimal başlangıç infüzyon hızı 0,1 mg/kg/saat	Başlangıç infüzyon hızı 0.15mg/kg/saat IV	Bolus: 2,250 U IV, infüzyon, 400 unite/saat 4 saat sonra, 300 unite/saat 4 saat sonra, 200 unite/saat IV devamlı infüzyon, ardından anti-Xa düzeyi ile ayarlanır.	<50kg: 5 mg/gün 50-100kg: 7.5 mg/gün, >100 kg: 10 mg/gün SC.
Doz ayarlaması	Karaciğer yetmezliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek Yetersizliği	Böbrek yetersizliği, vücut ağırlığı	Böbrek yetersizliği

HIT'li hastalarda Vitamin K Antagonistleri (VKA)

- Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HIT'li hastalarda, trombosit sayısı en az 150×10^9 üzerine çıkana kadar VKA kullanılması önerilmez. Başlangıç dozu 5 mg/gün tercih edilir. HDA en az 5 gün olmak kaydıyla, trombosit sayısı sabitleşene ve INR hedef aralığa gelene kadar VKA ile birlikte verilir.

VKA kullanan hastalarda HIT gelişimi:

- VKA kullanımı sırasında HIT gelişen hastalarda VKA kesilerek etkisini geri döndürmek üzere K vitamini verilir (10 mg oral veya 5-10 mg i.v).

HIT’de profilaktik trombosit transfüzyonu:

- Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HIT’li hastalarda yaşamı tehdit eden kanama yoksa trombosit süpsansiyonu verilmez.

ÖZEL HASTA GRUPLARI

Öncesinde HIT geçirmiş, kardiyak ve vasküler cerrahi uygulanacak hastalar:

- HIT öyküsü olan ve HIT antikorunu negatif bulunan hastalarda kardiyak cerrahide gerekli ise SH kullanılabilir.

Öncesinde HIT geçirmiş, kardiyak ve vasküler cerrahi uygulanacak hastalar:

- HIT geçirmiş ve HIT antikorunu PF4 bağımlı enzim immunoassay’ler (EIA) ile pozitif fakat yıkanmış trombosit aktivasyon testleri negatif hastalarda kardiyak ve vasküler cerrahi sırasında SH kullanılabilir. (*Eğer pre-operatif ve post-operatif antikoagülasyon gerekir ise HDA tercih edilmelidir*)

Kardiyak cerrahi uygulanacak akut veya subakut HIT’lı hastalarda tedavi:

- Akut HIT’li hastalarda (trombositopenik, HIT antikorunu pozitif) kardiyak cerrahi yapılacak ise; eğer beklenebiliyor ise HIT düzelene ve antikorunu negatifleşene veya zayıf pozitif olana kadar beklenmelidir.
- Kardiyopulmoner bypass süresince intraoperatif antikoagülasyon için veya ‘off-pump’ kardiyak cerrahi süresince bivaluridin kullanılabilir.
- Kardiyopulmoner bypass süresince intraoperatif antikoagülasyon için lepirudin de kullanılabilir.

Kardiyak cerrahi uygulanacak akut veya subakut HIT’lı hastalarda tedavi:

- Subakut HIT’li (trombosit sayısı normalleşmiş ancak HIT antikorunu pozitifliği devam eden) hastalarda eğer mümkünse HIT antikorunu negatifleşene (yıkanmış trombositlerde aktivasyon testi ile) kadar beklendikten sonra heparin kullanılması, HDA kullanımına tercih edilir.
- Eğer cerrahi geciktirilemiyor ise HDA kullanımı, SH kullanımına tercih edilir.

Perkutanöz koroner girişimler:

- Güçlü şüpheli veya doğrulanmış akut HIT’li kardiyak kateterizasyon veya perkütan koroner girişim (PCI) gereken hastalara HDA’lardan bivaluridin, argatroban, lepirudin veya danaparoid heparin ve DMAH yerine kullanılmalıdır.
- Öncesinde HIT tanısı konulan antikorunu negatif kardiyak kateterizasyon veya PCI gereken hastalara HDA’lardan bivaluridin, argatroban, lepirudin veya danaparoid heparin ve DMAH yerine kullanılmalıdır.

HIT saptanmış hemodiyaliz hastalarında tedavi:

- HIT saptanmış hemodiyaliz hastalarında danaparoid (Anti-Xa 0.5-0.8 U/ml) ve lepiridun (APTT 2.0-2.5) kullanılabilir.

Kaynaklar:

1. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians Chest. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). 2008 Jun;133(6 Suppl):340S-380S.
2. Arepally GM, Ortel TL Clinical practice. Heparin induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2006; 355:809–817
3. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. J Thromb Thrombolysis. Published online 15 February 2011.
4. Otis SA and Zehnder JL. Heparin-induced thrombocytopenia: Current status and diagnostic challenges. Am. J. Hematol. 2010; 85:700–706.