

Heparin-Induced Trombositopeni Tedavide son geliřmeler

Dr. Fevzi Altuntař
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Kazanılmış Trombofili

I. Antifosfolipid antikor sendromu

- Pıhtılaşma yöntemine dayalı Ab tespiti
 - Lupus antikoagülan (IgG)
- ELISA ile Ab tespiti
 - Antikardiolipin Ab (IgG, M ve A)
 - β_2 Glikoprotein-1 (IgG, M ve A)
 - Anti-fosfatidilserin (IgG, M ve A)
 - Anti-protrombin Ab

II. Heparin induced trombositopeni (HIT)

III. Myeloproliferatif hastalıklar

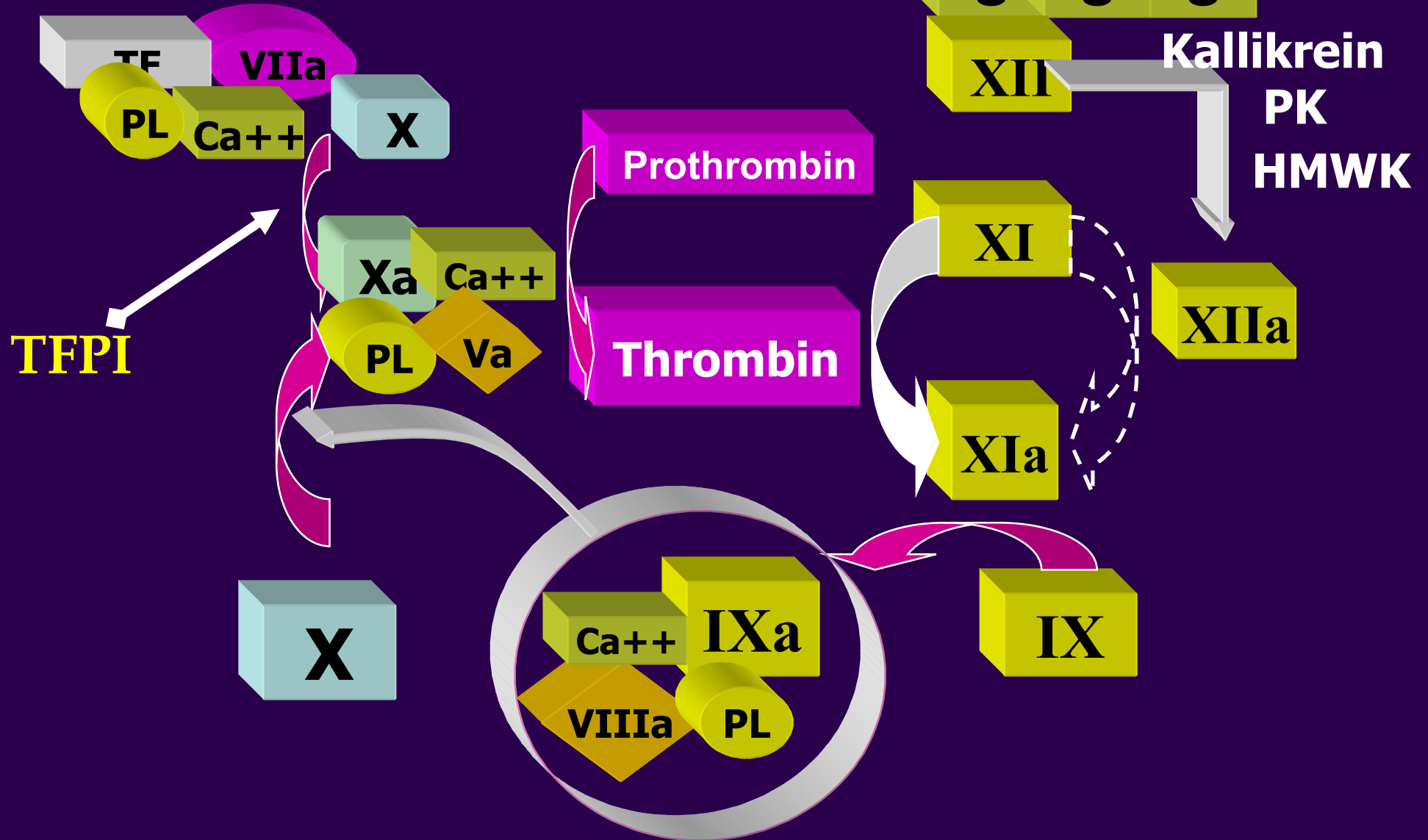
IV. PNH

V. Faktör VIII yüksekliği,

VI. Hiperaktif platelet sendromu

Intrinsic Pathway

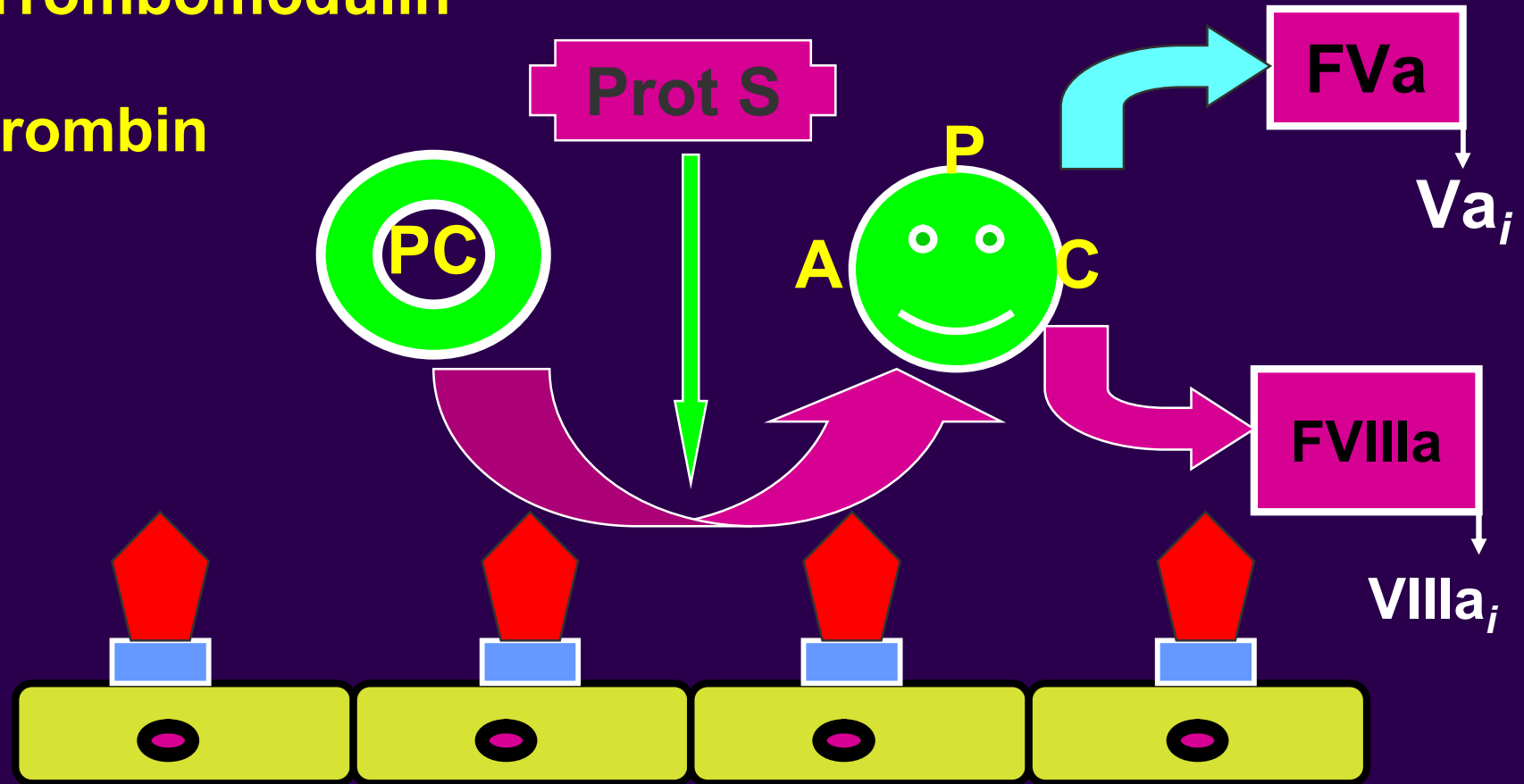
Tissue factor pathway



Trombin oluşumu regülasyonu

■ Trombomodulin

▲ Trombin



Protein C Sistem

Trombosit yapısı= Periferal Bölge

❖ Dış yüz

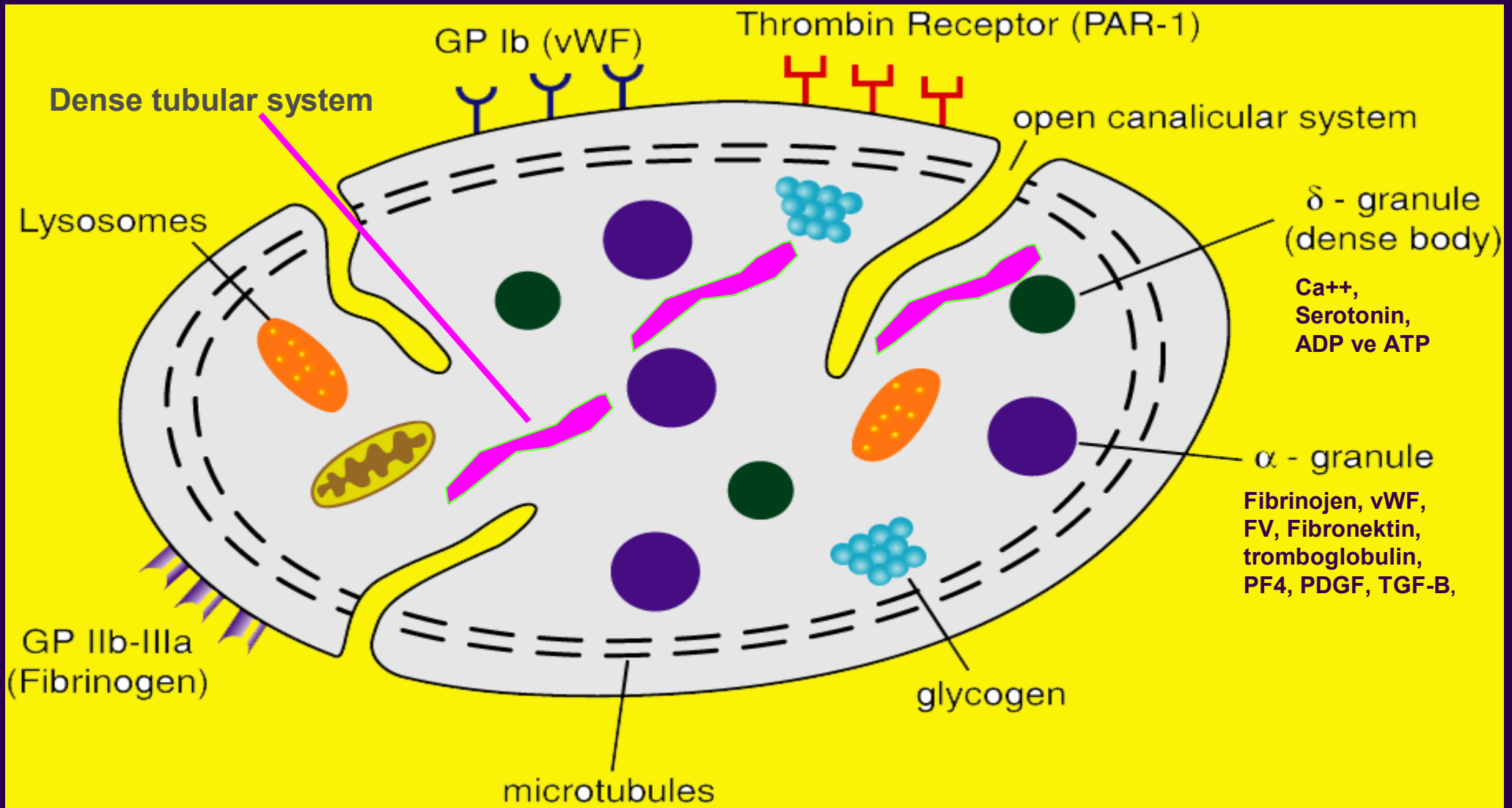
- Glikoprotein Reseptörleri
 - ❖ GPIb, GPIIb/IIIa

❖ Hücre Membranı

- Fosfolipidler (= Koagülasyon)

❖ Membran altı bölge

- Kısa aktin filamentleri = Psodopodlar



SOL-JEL Bölge

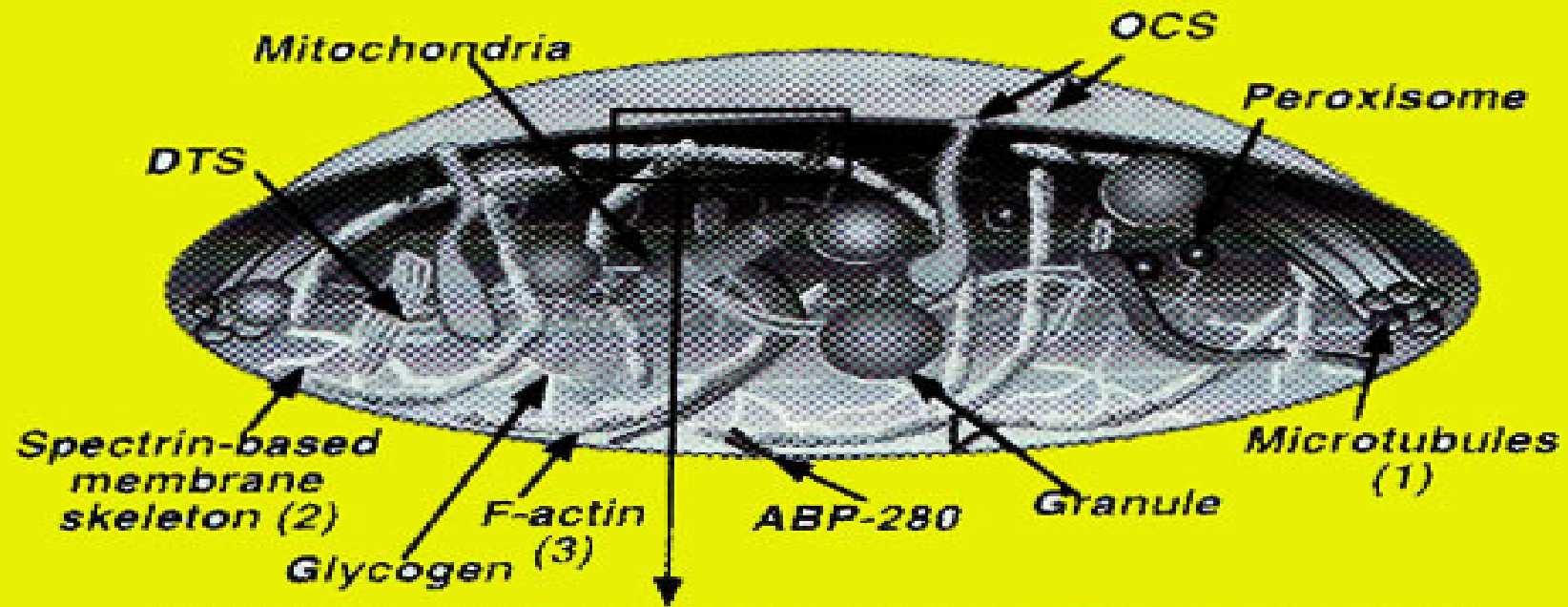
❖ Mikrofilamentler

- Uzun Aktin Filamentler –
- Spektrin
 - Hücre iskelet yapısı

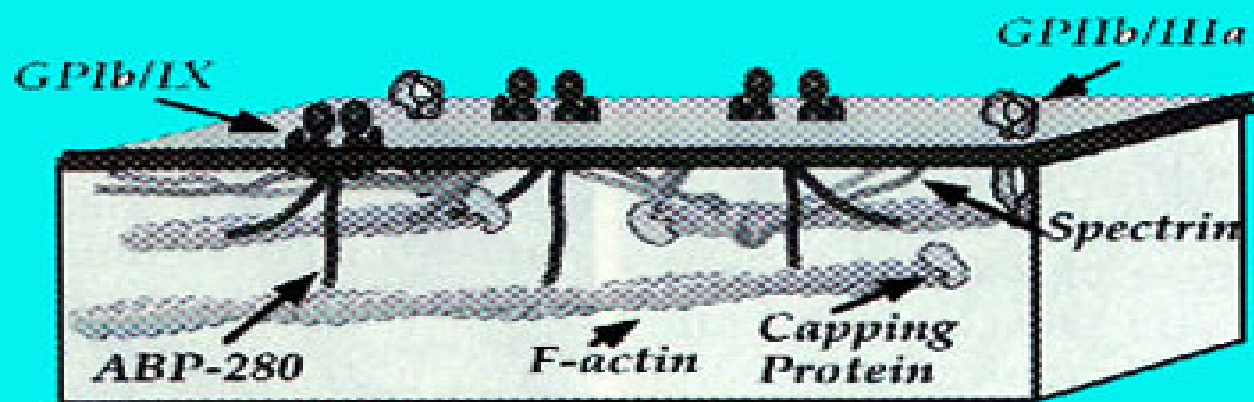
❖ Mikrotubuller

- Hücre duvarı altında “sarmal” yapı
- Şeklin devamı
- Pıhtı retraksiyonu

Resting Platelet



Platelet Membrane Skeleton



Organel Bölgesi

- ❖ **Yoğun cisimcikler (Dense body):**
 - Ca^{++} , Serotonin, ADP ve ATP
- ❖ **Alfa Granüller:**
 - Fibrinojen, vWF, FV, Fibronektin, Beta tromboglobulin, Platelet faktör 4, PDGF, TGF-B, IgG

Plateletlerin önemli özellikleri:

Depo havuzu:

- ❖ PLT'ler Ca iyonlarından, ADP, pıhtılaşma ve onun regülasyonunda görev alan bir çok proteinden zengin depo havuzuna sahiptir ---PLT aktivasyonu
- ❖ **Platelet faktör-4** heparini nötralize edebilen bir proteindir ve böylece heparin veya heparin benzeri yüzeylerin (heparin sulfat gibi) varlığında trombin veya aktive koagülasyon faktörlerinin inhibisyonunu negatif etkileyebilir --- trombin nötralizasyonu önlenmesi
- ❖ **PAI-1** salınır--- fibrinolizis önlenmesi

Plateletlerin önemli özellikleri: **Kontraktil elamanlar**

- ❖ PLT'ler şekil değişikliğini uyarabilen ve aktivasyon sonrası konektif doku ile etkileşebilen aktif kontraktil sisteme sahiptir---
pıhtı retraksiyonu

Plateletlerin önemli özellikleri: **fosfolipidler**

- ❖ PLT'ler dış membranında aktivasyondan sonra negatif yüklü fosfolipid ortaya çıkaran bir membrana sahiptir.
- ❖ Bu “flip-flop” (tokyo) mekanizması hem koagülasyon faktörlerinin hemde prot-C, prot-S gibi antikoagülanların kalsiyum bağımlı işlemlere katıldığında yapışkan (stiky) yüzey oluşturarak koagülasyon kaskadını destekler--- çeşitli koagülasyon faktörleri ve protein C yolu için yüzey görevi görür.

Plateletlerin önemli özellikleri:

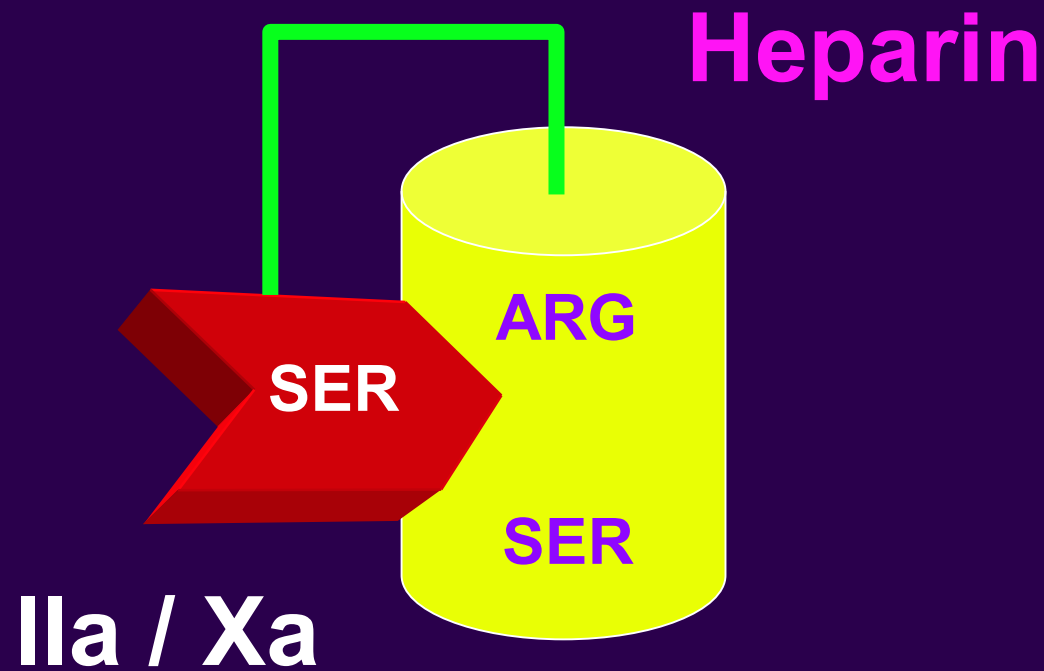
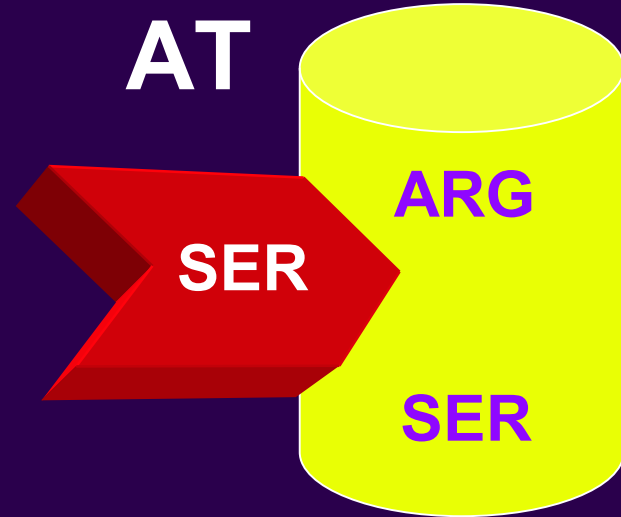
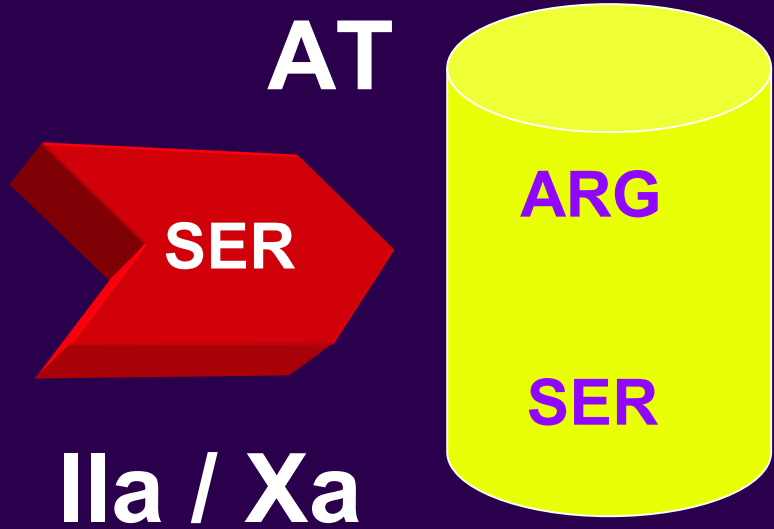
Hücre-hücre sinyali

Hücre-plazma protein etkileşimi

- ❖ PLT'ler diğer kan hücreleri, adeziv proteinler ve düşük molekül ağırlıklı maddeleri etkileyebilen membran proteinlerinden zengindir.
- ❖ Çok önemli temas vWF ile yapılır (PLT-kollajen fikse eden doğal bir yapıştırıcıdır)--- **PLT adezyon ve agregasyonu**

Heparin

- ❖ Kanda heparin potent bir **anti-trombin** (direkt antikoagülan) oluşturmak için kofaktörü olan α -globulin ile birleşir.
- ❖ IV heparin injeksiyonu hemen antikoagülan etki gösterir.
- ❖ Hızlı antikoagülan etki istendiğinde heparin tercih edilir.
 - ❖ Heparin yarılanma ömrü **3 saat**.
 - ❖ aPTT heparinden 3 saat sonra ölçülür.
- ❖ Terapötik aralık normal düzeyin 2-2.5 katıdır.
- ❖ Heparin etkisini değerlendirmek için aPTT testi yapılır:
 - ❖ Numune bir sonraki doz yapılmadan bir saat önce alınmalıdır.



Heparin-induced Thrombositopeni

- ❖ Heparin-induced trombositopeni (HIT),
 - ❖ antikor aracılı bir sendromdur,
 - ❖ önemli morbidite ve mortalite nedenidir
- ❖ Geçmişte çok nadir olduğu düşünülüyordu
 - ❖ Çoğu klinisyen tarafından tanınmamakta
 - ❖ Tanıyı doğrulamak zor olabilir
- ❖ Yakın zamana kadar heparin kesilmesinden başka bir tedavi seçeneği yoktu

HIT: Epidemiyoloji

- ❖ Trombositopeni hospitalize edilen hastalar arasında en sık laboratuvar anormalliklerinden biridir
- ❖ Serolojik olarak kanıtlanmış HIT
 - ❖ heparine maruz kalmış hastaların %1.5-3'ünde görülür

HIT: Epidemiyoloji

- ❖ Heparine maruziyet hospitalize hastalarda %50'nin üzerindedir
 - ❖ Akut koroner sendrom (UA/MI)
 - ❖ Pulmoner emboli
 - ❖ DVT ve proflaksisi
 - ❖ Stroke / atriyal fibrilasyon
 - ❖ Heparinize pulmoner wedge kateter
 - ❖ Heparin flush

Kanama ve Pıhtı

- ❖ Mukokutanöz **kanama** ile presente olabilir,
 - ❖ Peteşi, ekimozdan yaşamı tehdit eden GIS ve intrakraniyal kanamaya kadar değişir
- ❖ Paradoksik olarak, PLT sayısı düşük olan bu hastalarda en korkulan sonuç kanama değil **pıhtılaşmadır**

Tromboz

- ❖ Tromboz çoğunlukla venöz sistemdedir (arteriyal değil)
- ❖ Şunlara yol açabilir:
 - ❖ Bilateral ekstremitte DVT
 - ❖ Pulmoner emboli
 - ❖ Venöz gangren= Parmak, ayak parmağı, penis veya meme başı
 - ❖ Myokardiyal infarktüs, stroke
 - ❖ Mezenterik arteriyal trombozis
 - ❖ Ekstremitte iskemi ve amputasyon

Circulation 1999;100:587-93

Am J Med 1996;101:502-7

Thromb Haemost 1993;70:554-61

Tromboz

- ❖ Tromboembolik komplikasyonlar:
 - ❖ HIT olgularının en az %30-40'ında görülür
 - ❖ Tahmini mortalite= %30
 - ❖ Hastane kalma süresini uzatır

Circulation 1999;100:587-93

Am J Med 1996;101:502-7

Thromb Haemost 1993;70:554-61

Kazanılmış trombositopeni ayırıcı tanısı

❖ İlaçlar

- ❖ heparin
- ❖ prokainamide
- ❖ diuretikler (furosemide)
- ❖ H₂ blokerleri (simetidine)
- ❖ trombolitik tedavi
- ❖ GP IIb/IIIa antagonistleri

❖ Aletler

- ❖ membran oksijenator
- ❖ intra-aortik balon pompası

❖ Psödotrombositopeni

- ❖ platelet kümelenmesi
- ❖ hemodilüsyon

❖ İlişkili hastalıklar

- ❖ hipersplenizm
- ❖ infeksiyon/sepsis
- ❖ hipotansiyon ve takiben DIK

❖ Diğer sebepler

- ❖ kronik ITP eksaserbasyonu
- ❖ antifosfolipid antikor sendromu

Trombositopeni mekanizması

- ❖ Artmış platelet yıkımı
 - ❖ Non-immun
 - ❖ Immün
- ❖ Azalmış platelet üretimi

Artmış platelet yıkımı

❖ Non-immun

❖ Septisemi / İnflamasyon

❖ DIK

❖ TTP

Artmış platelet yıkımı

❖ **İmmun**

- ❖ Otoimmün: idiopatik veya sekonder immün trombositopeni
- ❖ Alloimmün: post-transfüzyon purpura
- ❖ İlaç-induced: **heparin**, altın, kinin, kinidin, sulfa antibiyotikler, rifampin, vankomisin, NSAİİ ve diğerleri

Heparin Induced Trombositopeni

❖ HIT

(heparin-induced thrombocytopenia)

❖ HAT

(heparin-associated thrombocytopenia)

❖ Beyaz pıhtı sendromu (White-clot syndrome); ilk kez cerrahi literatürde bahsedilmiştir

HIT Sendrom

❖ Tip I

- ❖ Erken (4 gün içinde) ve genellikle PLT sayısında hafif düşüş ile karakterizedir (nadiren $<100 \times 10^9/L$)
- ❖ Tipik olarak heparin kullanımına devam edilmesine rağmen 3 gün içinde iyileşir
- ❖ Non-immunolojik mekanizma (heparin tarafından hafif direk PLT aktivasyonu)
- ❖ Herhangi bir major klinik sekel ile ilişkili değildir
- ❖ Başlıca yüksek doz IV heparin kullanımı sonucu görülür

HIT Sendrom

❖ Tip II

- ❖ PLT sayısında önemli düşme ($> 50\%$)
- ❖ PLT sayısı 50,000 - 80,000 /mm arası
- ❖ Tipik olarak 4-14 günlerde başlar
- ❖ Her hangi doz ve uygulama şeklinde görülebilir
- ❖ İmmunolojik mekanizmalar neden olur
- ❖ Nadiren kanamaya neden olur (alternatif tedavi düşün)
- ❖ Yaşamı tehdit eden tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir

HIT riski

❖ Tip I

- ❖ IV yüksek-doz heparin

❖ Tip II

- ❖ Heparin dozu deęişiklik gösterir

- ❖ Unfraksiyone heparin > LMWH

- ❖ sięır > domuz

- ❖ cerrahi > dahili hastalar

HIT

❖ **İmmunoglobulin-aracılı** uygunsuz ilaç reaksiyonudur.

❖ **Karakteristik özellikleri:**

❖ **Platelet aktivasyonu**

❖ **Trombositopeni**

❖ **Trombotik komplikasyon**

Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT)

	Type-I	Type-II
PC	>100K	20-100K
When	Immediate	5-10 days
Etiology	Non-immune	Immune
Hep. Dose	High	Any
Route	I.V.	Any
Sequelae	None	Serious

Drug-induced trombositopeni patogenezi

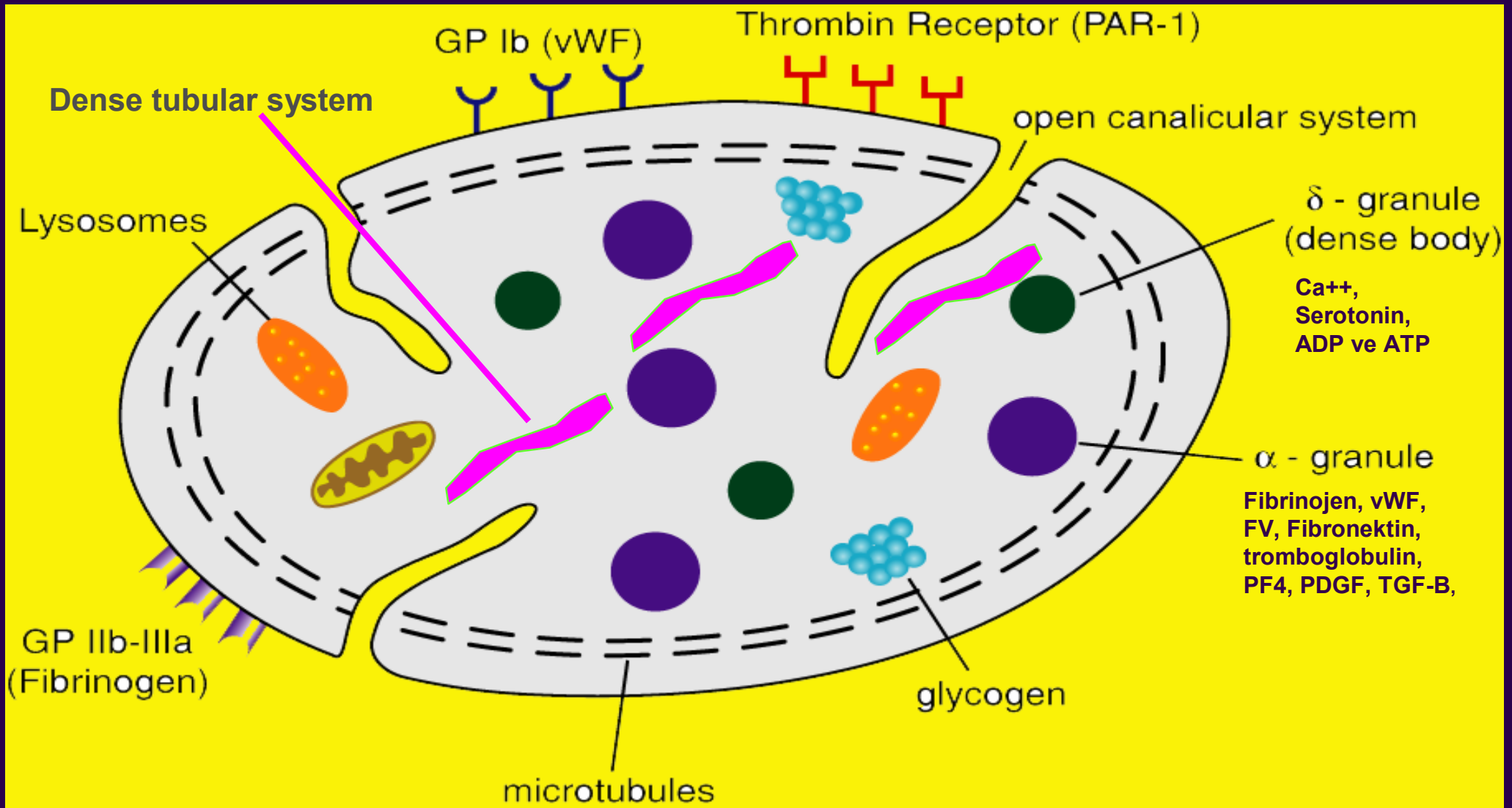
- ❖ Bazı ilaçlar (kinin, kinidin, sulfa antibiyotikler) PLT membran glikoproteinlerine **non-kovalent olarak bağlanır.**
- ❖ Çok nadiren, bu ilaç-glikoprotein komplekslerini tanıyan **IgG antikorları** üretilir
- ❖ Makrofajlar ciddi trombositopeniye sebep olan bu kompleksleri ortadan kaldırır

HIT patogenezi

- ❖ en sık IgG antikoları Fc reseptörleri aracılığıyla PLT'leri aktive eder (en sık)
- ❖ En sık IgG antikoları tarafından oluşturulur (HIT-IgG)

Antijenik Heparin/PF4 kompleksi

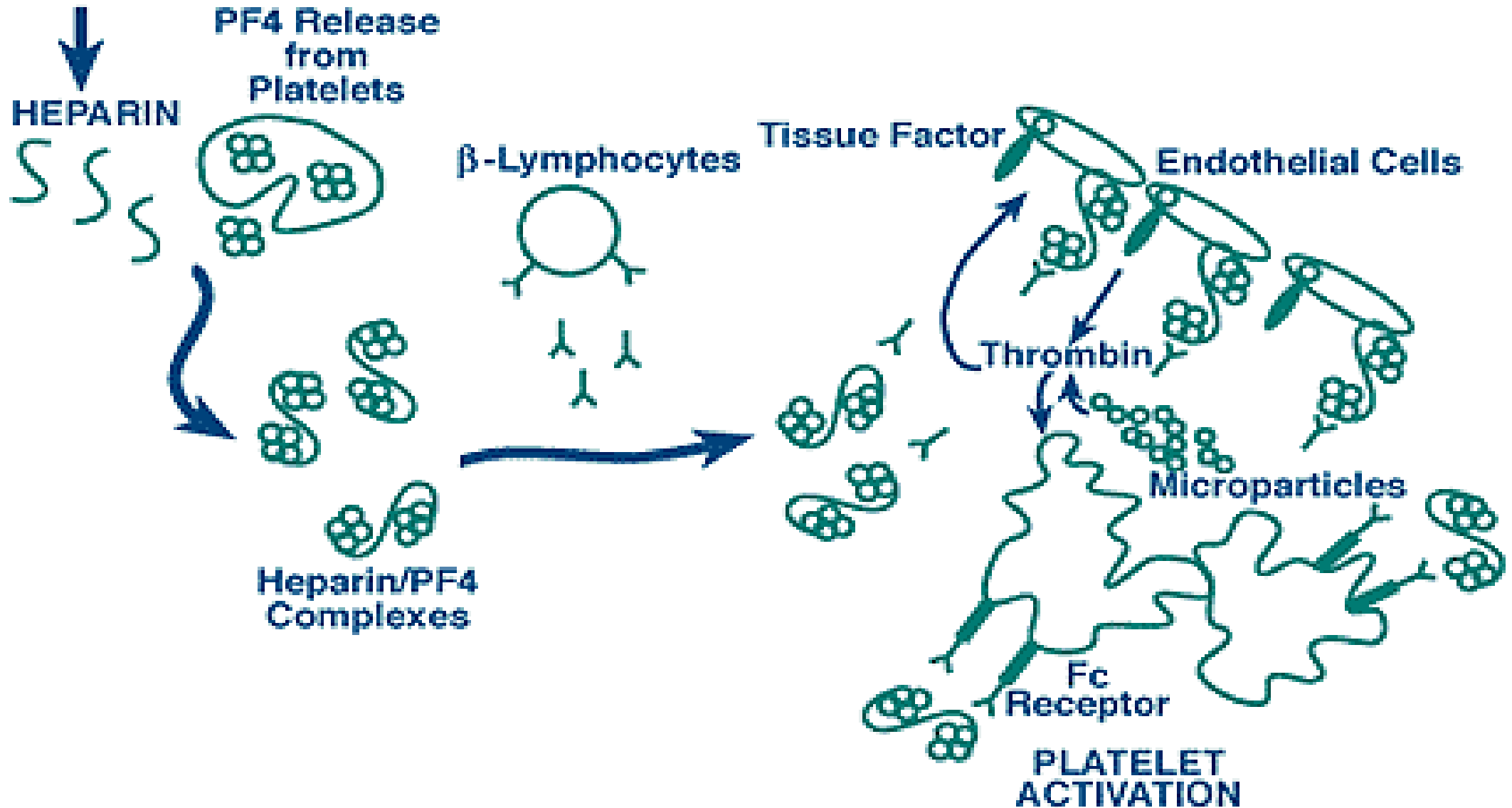
- ❖ HIT'de antijen bir kompleksdir:
bu kompleks “-” yüklü heparin polisakkarid ve “+” yüklü protein tetrameri (platelet faktör 4=PF4) dir
- ❖ PF4 platelet aktivasyonu sırasında PLT depo granüllerinden salınır
- ❖ Unfraksiyone heparin LMWH'den daha fazla PF4'ü kuşatır



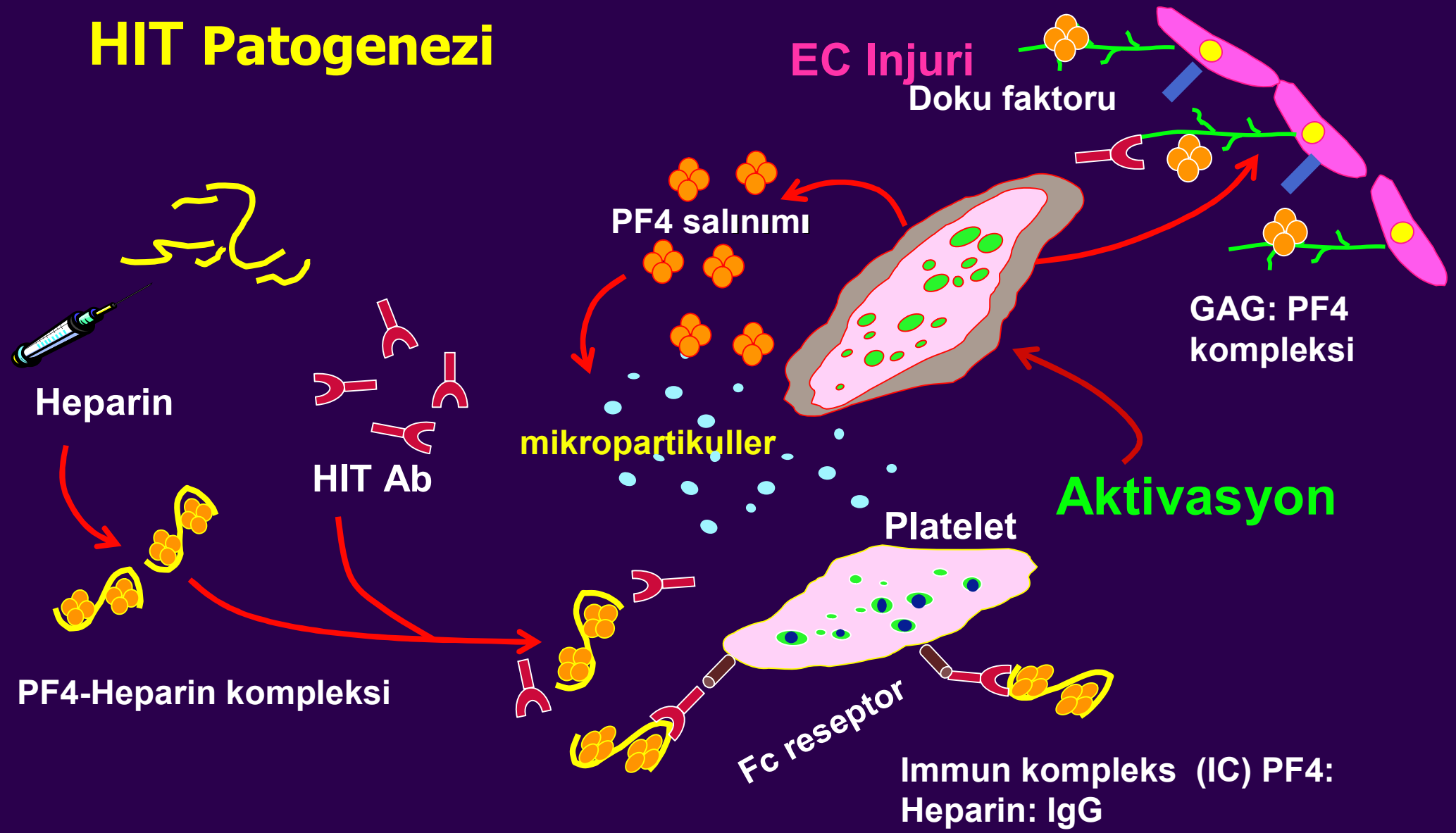
Koagülasyon sistemi üzerine etkisi

- ❖ Heparinin PF4'e bağlanması heparinin antikoagülan etkisini nötralize eder
- ❖ Heparin, PF4 ve IgG'den oluşan immun kompleksler PLT Fc reseptörüne bağlanır.
- ❖ Bu şekilde güçlü PLT aktivasyonuna sebep olur ve trombin oluşumunu artırır

HIT antikoru ve protrombotik komponent oluşumuna yol açan olaylar kaskadı



HIT Patogenezi



HIT sıklığı

❖ Unfraksiyone heparin ¹

- ❖ Bir ve iki hafta UFH alan ortopedi hastalarının sırasıyla %1 ve %3'ünde

❖ LMWH ²

	HIT antikörları	HIT sendromu
UFH	7.8%	3%
LMWH	2.2%	0%

1. Thromb Hemost 1998;79:1-7

2. NEJM 1995;332:1330-1335

HIT ile ilişkili tromboz

- ❖ HIT protrombotik bir durumdur
 - ❖ %89 with HIT developed thrombosis
 - ❖ %18 without HIT developed thrombosis

“tromboz risk artışı yalnız trombositopeni gelişen hastalarda görülür ve trombositopeni olmaksızın HIT antikoru gelişen hastalarda değil”

Buz dađı Modeli



Warkentin TE, et al. 1994;75-127

HIT tanısı

- ❖ Trombositopenin diğer belirgin bir nedeni yok (?)
- ❖ Trombositopeni zamanlaması
- ❖ Trombositopeni derecesi
- ❖ Uygunsuz klinik olay (çok sıklıkla trombositopeni)
- ❖ HIT antikorları için pozitif laboratuvar testi

HIT karakteristik özellikleri

- ❖ Platelet sayısı tipik olarak heparin tedavisi başlandıktan **4-14 (5-8) gün sonra** düşmeye başlar
- ❖ Tekrarlanan heparin uygulamalarında **ilk gün içinde** de gelişebilir
- ❖ Eğer tedaviden 2 hafta sonra görülürse diğer sebepler düşünülmeli

HIT karakteristik özellikleri

❖ Tipik başlangıçlı HIT:

- ❖ En sık görülen tip= olguların %70
- ❖ Heparin başlandıktan 4-14 gün sonra PLT düşmeye başlar

❖ Hızlı başlangıçlı HIT:

- ❖ Son 3 ay içinde heparin alan ve antikor oluşan hastalardır
- ❖ Heparin tedavisinin 24 saati içinde PLT düşer
- ❖ Olguların %25-30'nu oluşturur

❖ Geç başlangıçlı HIT:

- ❖ Olguların %3-5'ni oluşturur
- ❖ Heparin tedavisi kesildikten sonra 9-40 gün sonra PLT düşer

HIT karakteristik özellikleri

- ❖ Trombositopeni hafif-orta derecededir,
 - ❖ PLT sayısı $20 - 150 \times 10^9/L$ arasında değişir= olguların %90
 - ❖ Trombositopeni genellikle $50-60 \times 10^9/L$ arasındadır
 - ❖ Ciddi Trombositopeni çok nadirdir ($<15 \times 10^9/L$)

Platelet count characteristics of ELISA positive patients

Characteristics	All HIT (n=94) A	HIT-T (n=40) B	HIT-I (n=54) C	HIT-IT (n=8) D	t-HIT-T (n=48) E	t-HIT-I (n=46) F	P
PLT baseline count, x10 ⁹ /L (mean±SD)	246 ±123	242±129	250±118	316±37	255±123	239±124	§=0.016 §=0.005
The day of 50% fall in PLT count (mean±SD)	9±12	9±12	9±11	11.±8	10 ±11	8±11	NS*
PLT nadir count, x10 ⁹ /L(mean±SD)	57± 29	63±31	53±29	60±33	62±31	49±24	Φ=0.031
PLT recovery day (mean±SD)	10.5±8	9±7	11±9	7±3.5	9 ± 7	12±9	NS*

HIT ve diğer ilaç-Induced trombositopeni karşılaştırması

	HIT	Kinin/Sulfa antibiotik
Sıklık	~1/100	~1/10,000
Başlangıç	5-8 gün	≥ 7 gün
Platelet sayısı	20-150 x10 ⁹ /L	<20 x10 ⁹ /L
Sekel	Trombozis	Kanama
Laboratuvar	Immunoassay (heparin/PF4 antijen)	Platelet-associated IgG

HIT için şüphe uyandıran klinik özellikler

- ❖ PLT sayısında hızlı bir düşme de HIT'i gösterebilir, özellikle hasta önceki 3 ay içinde heparin almışsa
- ❖ Heparin başlandıktan 5 gün sonra PLT sayısında $> \%50$ 'nin üzerinde düşme fakat PLT sayısı $> 150 \times 10^9/L$ de HIT şüphesini artırmalıdır

HIT şüphelenilen olgularda klinik olaylar

- ❖ sıklıkla trombozsis ile birlikte hafif-orta düzeyde trombositopeni
- ❖ adrenal hemorajik infarktüs (adrenal ven trombozu nedeniyle)
- ❖ warfarin-induced venöz gangren
- ❖ IV heparin bolusundan 5-30 dakika sonra başlayan ateş, ürperme, flushing veya geçici amnezi
- ❖ trombositopeni yokluğunda bile HIT antikoru ile ilişkili heparin-induced cilt lezyonları

HIT ile ilişkili klinik sendromlar

- ❖ Venöz tromboemboli
- ❖ Arteriyel tromboz
- ❖ Heparin injeksiyon yerinde cilt lezyonları
- ❖ Akut platelet aktivasyon sendromu

Venöz Tromboembolizm

- ❖ Derin ven trombozu *
- ❖ Pulmoner emboli *
- ❖ Venöz limb gangreni
- ❖ Adrenal hemorajik infarktüs
- ❖ Serebral sinus trombozu

* HIT'nin en sık komplikasyonudur

Arteriyal tromboz

- ❖ Alt ekstremitte tutulumu
- ❖ Stroke
- ❖ AMI
- ❖ Diğer

Venöz trombotik olaylar arteriyel olaylara göre 4 kat daha sıktır

Genellikle büyük damarlarda görülür

The vascular locations and type of thrombosis in patients with t-HIT-T

Location of thrombosis	n	%
I. Venous thrombosis	37	77
DVT	26	54
Pulmonary emboli	6	13
Multiple venous*	5	10
II. Arterial thrombosis	10	21
Stroke	7	15
Digit/limb ischemia	3	6
Mesenteric artery ischemia	1	2
III. Arterial and venous thrombosis	1	2

Altuntas F et al. JTH 2006

Diğer klinik sendromlar

- ❖ Heparin injeksiyon yerinde cilt lezyonları
 - ❖ Cilt nekrozu
 - ❖ Eritematöz plaklar
- ❖ Akut platelet aktivasyon sendromu
 - ❖ Akut inflamatuvar reaksiyonlar (ateş, üşüme titreme, vs.)
 - ❖ Geçici global amnezi

HIT ile ilişkili cilt lezyonları



SOL: Heparin-induced eritematöz plaklar.

SAĐ: Heparin-induced cilt nekrozu

The characteristics of ELISA positive patients by department

Characteristics All HIT (n=94)	HIT-T (n=40)	p	HIT-IT (n=8)	p	t-HIT-T (n=48)	p
Comparison of setting						
Surgical setting*	27/52	0.067	3/25	0.71	30/52	0.22
Medical setting**	13/42		5/29		18/42	
Comparison of surgical and medical setting						
Orthopedic surgery	12/20	0.13	1/8	0.96	13/20	0.37
Cardiovascular surgery	5/13		1/8		6/13	
Other surgeries***	10/19		1/9		11/19	
Medical setting**	13/42		5/29		18/42	

Characteristics of all patients with HIT positive by ELISA

Characteristics	All HIT (n=94) A	HIT-T (n=40) B	HIT-I (n=54) C	HIT-IT (n=8) D	t-HIT-T (n=48) E	t-HIT-I (n=46) F	P
Age (years), Median Mean Range	61 59±15 20-86	65 64±13 32-86	58 56±15 20-85	65.5 66±10 52-85	65 64±13 32-86	55 54±15 20-85	@=0.012 §=0.046 Φ=0.001
Sex, female/male (n)	41/53	23/17	18/36	3/5	26/22	15/31	@=0.034 Φ=0.03
ELISA OD, Median Mean Range	0.69 1.16±0.84 0.40-3.0	0.69 1.24±0.9 0.42-3.0	0.68 1.09±0.8 0.4-3.0	2.0 1.84±0.64 0.45-2.51	0.91 1.34±0.89 0.42-3.0	0.97 0.96±0.75 0.40-3.0	§=0.008 Φ=0.011
Inhibition %, Median Mean Range	93 94 ± 26 51-194	94 93±27 55-194	93 94±25 51-178	98 100±13 86-125	95 95±25 55-194	92 93±27 51-178	NS*
Heparin exposure (Day), Median Mean Range	9 11 ± 8 2-53	8 10±7 2-43	9 12±9 2-53	11 12±7 4-22	8.5 10±8 2-43	9 12±9 2-53	NS*
Stay in hospital (Day), Median Mean Range	7 13 ±16 1-103	7 13±15 1-67	6.5 14±18 1-103	8 25±34 4-103	8 15 ±20 1-103	6 12 ±12 1-49	NS*
Type of heparin, UFH/LMWH (n)	89/5	37/3	52/2	8/0	45/3	44/2	NS*

@= B vs. C, §=B vs. D, §=D vs. F, Φ=E vs. F, NS*= there was no statistical significance between B vs. C, B vs. D, D vs. F, and E vs. F.

Altuntas F et al. JTH 2006

Öneriler

- ❖ Herhangi bir tipi heparin alan hastalarda heparin tedavisine başlandığı gün PLT sayısı bulunmalıdır. Grade C Level IV.
- ❖ Son 100 günde heparine maruz kalan hastalar için bazal PLT sayısı ve heparin başlandıktan 24 saat sonraki PLT sayısı bulunmalıdır. Grade C Level IV.
- ❖ UFH alan tüm hastalar için, 4-14 günler arası gün aşırı PLT sayısı yapılmalıdır. Grade C Level IV.
- ❖ LMWH alan cerrahi ve dahili hastalar için, PLT sayısı 4-14 günler arası her 2-4 günde bir yapılmalıdır. Grade C Level IV.

Öneriler

- ❖ Tedavi dozunda LMWH alan obstetrik hastalar 4-14 günlerde her 2-4 günde bir PLT sayısı bakılmalıdır. Proflaktik LMWH alan obstetrik hastalar düşük risklidir ve rutin PLT takibi önerilmemektedir. Grade C Level IV.
- ❖ Heparin uygulamasının 4-14 günleri arası, PLT sayısı %50 veya daha fazla düşerse ve/veya hastada yeni tromboz veya cilt alerjisi gelişirse, HIT düşünülmeli ve klinik değerlendirme yapılmalıdır. Grade C Level IV.
- ❖ Eğer test öncesi HIT olasılığı yüksek ise heparin kesilmeli ve önemli kontrendikasyon olmadıkça laboratuvar testleri yapılana kadar alternatif antikoagülan tam doz başlanmalıdır. Grade C Level IV.

Morbidite ve Mortalite

- ❖ HIT ile ilgili mortalite yüksektir (yaklaşık % 18)
- ❖ Etkilenen hastaların %5'inde limb amputasyonu gerekir
- ❖ Aşırı kanama veya berelenme ciddi trombositopeni durumunda bile çok nadirdir
- ❖ Uygun tedavi morbidite ve mortaliteyi azaltır

HIT için yaygın laboratuvar testleri

Test	Avantajlar	Dezavantajlar
PAA	Hızlı ve basit	Düşük sensitivite – multiple örneklerin test edilmesi için uygun değil
SRA	Sensitivite >90%	yıkanmış platelet (teknik olarak gerekli), radiolabeled materyal ¹⁴ C gerektirir
HIPA	hızlı, sensitivite >90%	yıkanmış platelet
ELISA	Yüksek sensitivite, IgA ve IgM tespit eder	Pahalı, klinik HIT için düşük spesifisite

Fonksiyonel ölçümler

- ❖ Normal PLT aktive etmek için HIT antikor yeteneğini kullanır
 - ❖ platelet agregasyon ölçümleri (PAA)
 - ❖ serotonin salınım ölçümleri (SRA)
 - ❖ heparin induced platelet aktivasyonu (HIPA)
- ❖ Yıkanmış donör PLT kullanımını SRA ve HIPA için sensitivite ve spesifiteyi (>%90 üzerine) artırır

Fonksiyonel ölçümler

- ❖ **Platelet aggregation assay (PAA)**
 - ❖ Bir çok laboratuarda yapılır
 - ❖ Normal donörden alınan PLT zengin plazma hasta plazması ve heparin ile ünkübe edilir
 - ❖ Düşük sensitivite ve spesifiteye sahip
 - ❖ çünkü heparin bu koşullar altında HIT antikoru yokluğunda bile PLT'leri aktive edebilir

Antijen Assay

- ❖ Heparin/PF4 kompleksine karşı antikolarlar (HIT major antijeni) “**colorimetric absorbance**” ile ölçülür
- ❖ Bu amaç için İki ELISA geliştirilmiştir
 - ❖ Stago
 - ❖ GTI
- ❖ Pahalı

HIT Laboratuvar Tanısı

- ❖ Fonksiyonel Ölçümler:
 - ❖ Platelet agregasyonu
 - ❖ Serotonin salınımı (Altın standard)
 - ❖ Heparin induced platelet aktivasyon assay
- ❖ ELISA -
 - ❖ (PF4 + Heparin) + Ig
 - ❖ çok duyarlı

Cut-off value of OD and % inhibition in terms of development of thrombosis in patients with HIT and their sensitivity and specificity

	Cut-off point	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
OD	0.50	83.3 (69.8-92.5)	43.5 (28.9-58.9)	0.653 (0.548-0.749)	0.0065*
%inhibition	89	66.7 (51.6-79.6)	47.8 (32.9-63.1)	52 (41.5-62.5)	0.7333

ÖNERİ

- ❖ Yıkanmış PLT kullanılarak yapılan PLT aktivasyon ölçümleri PLT agregasyon ölçümlerine göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir fakat teknik olarak zaman alıcıdır ve teknikte deneyimli laboratuvarlarda yapılmalıdır. Grade C Level IV.
- ❖ Deneyimli olmayan laboratuvarlar yüksek sensitivitede bir antijen ölçümü kullanmalıdır. Sadece IgG sınıfı ölçülmek zorundadır. Faydalı bilgiler testin pozitif veya negatif olarak bildirmesinden ziyade gerçek OD değeri, heparin ile inhibisyon ve pozitif test için cut-off değeri bildirilmesi ile kazanılır. Grade B Level III.
- ❖ HIT tanısını koymada, test öncesi klinisyenin HIT olasılığını tahmini kullanılan yöntemin tipi ve onun kantitatif sonucu (sadece ELISA) ile beraber test sonrası HIT olasılığını tespit etmek için kullanılmalıdır. Grade C Level IV.

HIT tedavisi

- ❖ HIT'de tromboz riski yüksektir
- ❖ Trombozun önlenmesi hedeftir
- ❖ HIT'li hastalarda heparin kontrendikedir
- ❖ **Heparin kesilir** – tüm heparin kaynakları elimine edilmek zorunda
- ❖ Çoğu hasta alternatif antikoagülan ile tedavi gerektirecektir:
 - ❖ Başlangıç klinik problemi için
 - ❖ HIT induced tromboz için

Antitrombotik Tedavi

❖ LMWH (enoxaparin ve dalteparin)

❖ in vitro çalışmalarda HIT antikoru hemem hemem %100 cross-reaktivite gösterir

❖ Büyük, kontrollü çalışmalara yok

❖ Tedavi sırasında devam eden veya tekrarlayan trombositopeni olduğu bildirilen raporlar var

Antitrombotik Tedavi

❖ Ancrod

- ❖ Bir “defibrinogenating” yılan zehiri
- ❖ Etkisi yavaş başlar (12-24 saat üzerinde verilmek zorunda)
- ❖ HIT’in patogenezinde önemli olan trombin oluşumunu azaltmaz
- ❖ HIT ve DIK’li hastalar hipofibrinojenemik de olabilir

Antitrombotik Tedavi

❖ Warfarin

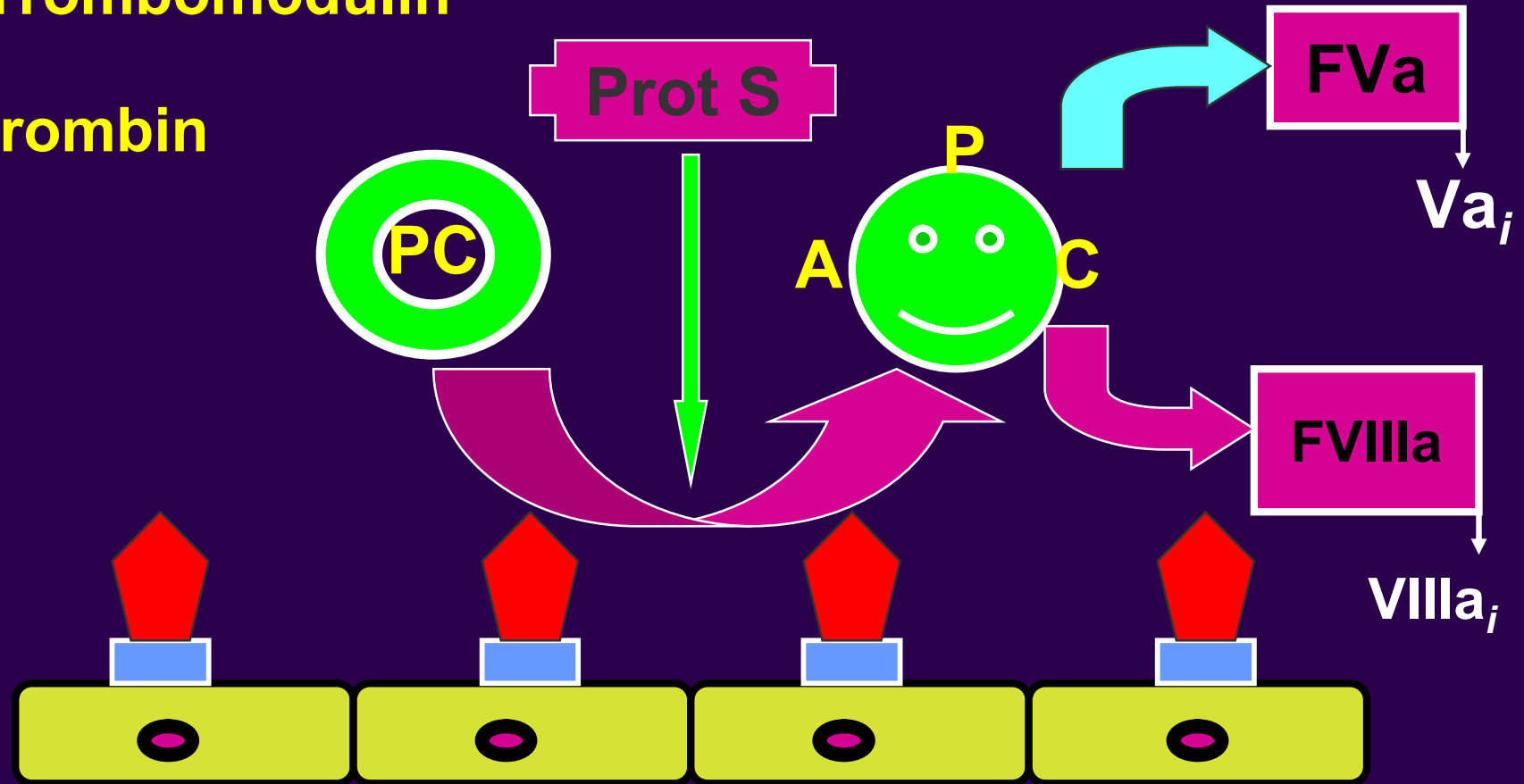
- ❖ Eğer INR >4 ise dikkat!
- ❖ Yüksek INR protein C düzeyinde belirgin azalmaya karşılık gelir
 - ❖ örneğin: HIT'li olgularda artmış trombin oluşumunu düzenlemek için yetersiz protein C aktivitesi vardır
- ❖ DVT'dan ekstremitte venöz gangrenine ilerlemeye yol açabilir
- ❖ Akut HIT'de kontrendike olduğu düşünölmektedir fakat uzun dönem antikoagölasyonda kullanmak mantıklıdır

Thromb Haemost 1998;79:1-7
Ann Intern Med 1997;127:804-812

Trombin oluşumu regülasyonu

■ Trombomodulin

▲ Trombin



Protein C Sistem

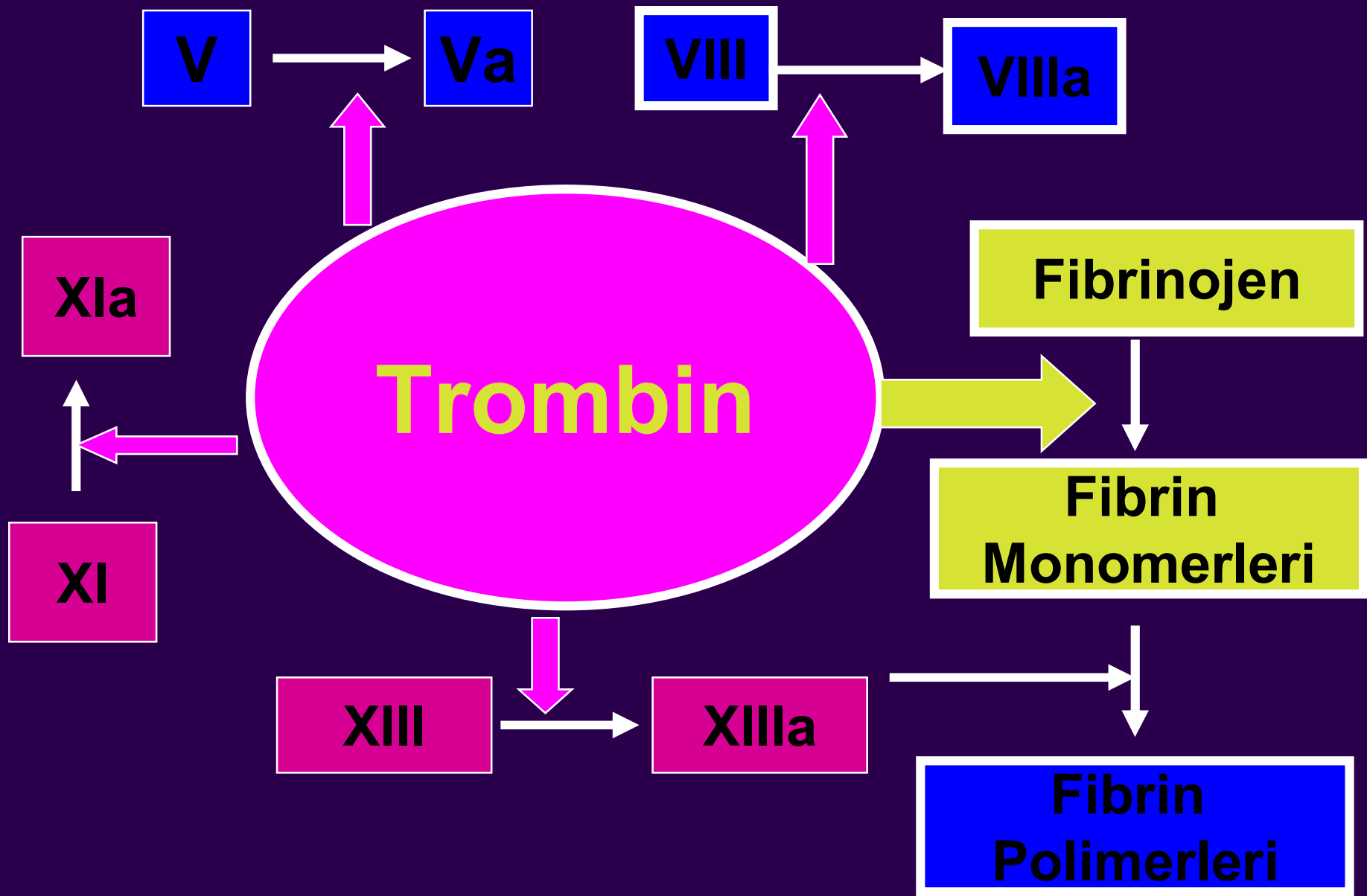
Yeni Antitrombin ilaçlar

Trombini inhibe eden veya azaltan ajanlardır

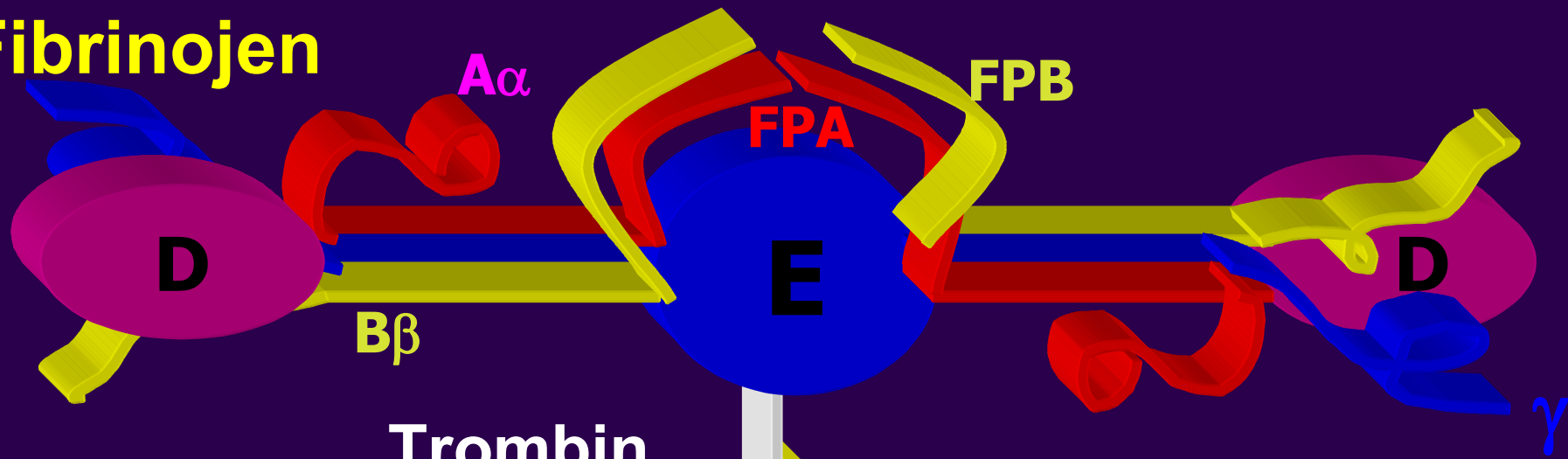
❖ Lepirudin (Refludan)

❖ Danaparoid sodyum (Orgaran)

❖ Argatroban (Novastan)

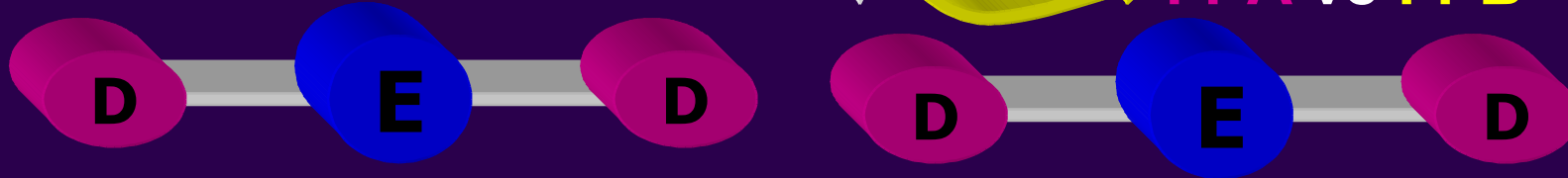


Fibrinojen

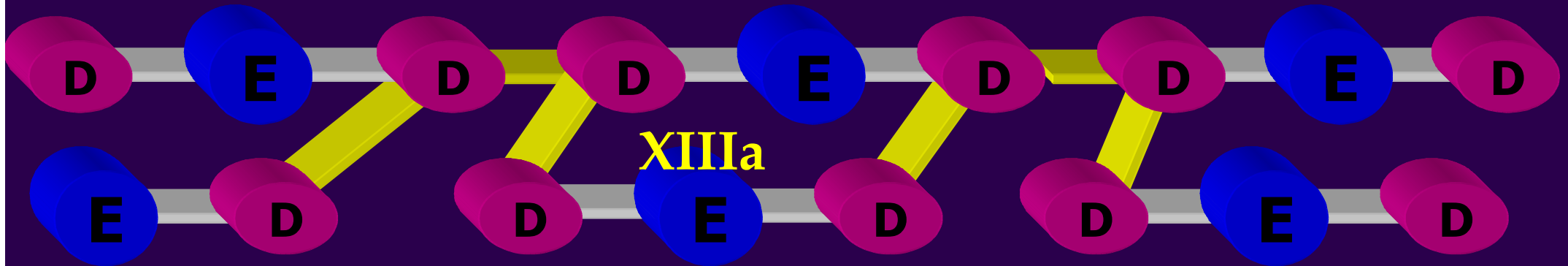


Trombin

FPA ve FPB



Fibrin Monomerleri



Fibrin Polimerleri

Eğer trombin oluşumunu kontrol etmezsen ne olur?

Pıhtı ???



Lepirudin (Refludan®)

- ❖ Direkt trombin inhibitörüdür
 - ❖ Sülük antikoagülan hirudinin rekombinant formudur
 - ❖ Yeni keşfedilen en potent direkt trombin inhibitörüdür
- ❖ IV bolus ile hızlı antioagülan etki
- ❖ Nisbeten kısa yarılanma ömrü (1.3 saat)
- ❖ Böbrek yetmezliğinde rölatif kontrendike
- ❖ Antikoagulan etki aPTT ile takip edilebilir (hedef= normalin 1.5-3.0 katı)

Lepirudin (Refludan®)

❖ ABD'de HIT tedavisi ve kullanımı için onay almış ilk direkt trombin inhibitörüdür.

❖ Alman çalışması: HIT'li 200 hasta

❖ %75-81 etkili antikoagülasyon bildirilmektedir

❖ Tarihi kontrollere göre önemli miktarda HIT komplikasyonlarında azalma (ölüm, limb amputasyonu, yeni trombotik komplikasyon)

7 gün	10% vs 23%
35 gün	25% vs 52%

Lepirudin (Refludan®)

Lepirudin HIT'li hastalarda kullanılan parenteral antikoagülandır

- ❖ Prospektif, tarihi kontrolü çalışmalarda
- ❖ HIT lab tanısından 5 haftaya kadar, ölüm insidansı, bacak amputasyonu veya yeni trombotik olay tarihi kontrol grubunda **%52.1** iken lepirudin alan grupta **%30.9**

ÖNERİ

- ❖ aPTT oranının 1.5-2.5'ye ayarlandığı lepirudin dozu HIT ve HIT-T'li hastalarda extremite amputasyonu, ölüm veya yeni tromboz riskini azaltmaktadır. Grade B level III.
- ❖ Major kanama riski direkt olarak aPTT oranı, lepirudin düzeyi ve serum kreatinin düzeyi ile ilişkilidir. Hastanın böbrek fonksiyon testleri lepirudin tedavisi başlanmadan önce dikkate alınmak zorundadır. Grade B level III.
- ❖ Ciddi anafilaksi lepirudin alan hastalarda nadiren görülür ve daha önceden lepirudin maruziyetinde daha sıktır. Grade C level IV.

Danaparoid (Orgaran®)

- ❖ Düşük molekül ağırlıklı bir heparinoiddir
 - ❖ Antikoagülan glikozaminoglikan (heparin sulfat, dermatan sulfat ve kondroitin sulfat) karışımıdır
 - ❖ anti-faktör Xa aktivite predominansı var
- ❖ IV bolusla hızlı antikoagülan etki
- ❖ anti-Xa aktivite için uzun yarılanma ömrü (~25 saat)
- ❖ HIT antikorlarla in vitro cross-reaktivite (%10-40)
trombositopeni veya tromboz gelişimini kestiremez

Blood 1996;88(Suppl 1):626a
Thromb Haemost 1993;70:554-561

ÖNERİ

- ❖ Yüksek doz rejimde Danaparoid HIT ve HIT-T tedavisinde Iepirudine eş değerdir. Grade B Level III.
- ❖ Proflaktik dozda Danaparoid HIT veya HIT-T tedavisi için önerilmemektedir. Grade B Level III.

Argatroban (Novastan®)

- ❖ Küçük sentetik non-polipeptid bir moleküldür
- ❖ Direkt trombin inhibitörüdür
- ❖ 30 Haziran 2000 de FDA tarafından onaylanmıştır
- ❖ Lepirudin ile aynı teorik avantajlara sahiptir
 - ❖ Kısa yarılanma ömrü (< 1 saat)
 - ❖ HIT antikorları için cross reaktivite yok
 - ❖ potent antitrombin aktivite
- ❖ Başlıca karaciğerde metabolize edilir ve doz ayarlaması gerekebilir
- ❖ Ciddi böbrek yetmezliğinde bile normal olarak ekstrete edilir

ÖNERİ

- ❖ Antikor negatif olan eski HIT'li (genellikle >100 günden sonra) ve kardiyak cerrahi gerektiren hastalar intraoperatif olarak bu amaç için kullanımı daha az onaylanmış diğer antikoagülanlara göre tercihan UFH almalıdırlar. Pre-ve post-operatif antikoagülasyon UFH veya LMWH den başka antikoagülanla yapılmalıdır. Grade C level IV.
- ❖ Eski ve yeni HIT'li hastalarda cerrahi gereksinimi yeniden gözden geçirilmeli ve mümkünse antikor negatif olana kadar geciktirilmelidir. Ondan sonra daha önce bahsedildiği gibi başlanmalıdır. Uygun görünüyorsa erken cerrahi alternatif antikoagülan ile yapılmalıdır. Grade C level IV.
- ❖ Cerrahi gerektiren bu kompleks olguların deneyimli merkezlerde tartışılması önerilmektedir. Grade C level IV.

HIT için diğer tedaviler

❖ Plazmaferezis

- ❖ HIT antikor konsantrasyonunu azaltabilir

- ❖ Eksik plazma antikoagülan faktörleri yerine koyar

❖ Aspirin/ Clopidogril/ GPIIb/IIIa inhibitörleri

- ❖ HIT antikorlarının yaptığı PLT aktivasyonunu inhibe edebilir

HIT tedavi seçenekleri

İlaç	Doz	yorum
IV Lepirudin	0.4 mg/kg yükleme	tercih edilen tedavi, eğer varsa renal yetmezlikte doz ayarla 4 saat sonra aPTT kontrol et, doz ayarlaması için
IV Danaparoid	400 U/sa x 4 sa → 300 U/sa x4sa → 100 - 370 U/sa	direkt trombin inhibitor cannot be used anti-factor Xa düzeyini takip et böbrek yetmezliğinde doz ayarla
SC Danaparoid	750 U her 12 sa	düşük riskli olgularda kullanılabilir Böbrek yetmezliği varsa anti-faktör Xa düzeyi takip edilmek zorunda
Warfarin		Uzun dönem antikoagülasyon için düşün eş zamanlı alternatif antikoagülan vermeden warfarin başlama

Niçin Antikoagülan/OAK Overlap ?

- ❖ FVII T/2 = **6 saat** ve
- ❖ FII T/2 = **72 saat**
- ❖ Protein C T/2= **3-5 saat** (kısa)
- ❖ Düşük Protein C düzeyi geçici hiperkoagulabl duruma yol açar.
- ❖ Trombozda artış veya cilt nekrozuna yol açabilir.



HIT tedavisinde yapılması ve yapılmaması gerekenler

İlaç	Yap	Yapma	Yorum
Warfarin		x	anti-koagulan yokluğunda warfarin extremite venöz gangrenine neden olabilir
Platelet		x	infuze edilen platelet yangına gaz dökmeye benzer (“adds fuel to the fire”)
Vena kava filtre		x	sıklıkla kaval, pelvik ve alt extremite venöz trombozlarına neden olur
LMWH		x	HIT veya HITTS (tromboz sendromu) görüldükten sonra LMWH genellikle UFH ile cross-reaktivite verir
Ancrod x		x	kolay bulunamaz; doz ayarlaması yapmak zor Danaparoid Olguların %10-15’inde UFH ile cross-reaktivite verir; anti-faktor Xa düzeyi ile takip edilir
Hirudin	x		Böbrek yetmezliğinde sakın,antikor oluşumu
Plazmaferezis	x		PLT aktivasyonu ile oluşan mikropartikülleri uzaklaştırır; standart bir endikasyon değildir
Argatroban	x		HIT için FDA onay vermiştir (June 30, 2000)

HIT önleme basamakları

- ❖ Domuz heparini sığır heparinine tercih edilir
- ❖ LMWH UFH'e tercih edilir
- ❖ Oral antikoagulasyona olabildiğince erken başlanmalıdır-heparine maruziyet süresini azaltmak için-
- ❖ intravenöz adapterler heparin ile flush edilmemelidir
- ❖ Trombositopeni gelişimi yönünden seri PLT sayımları yapılmalıdır

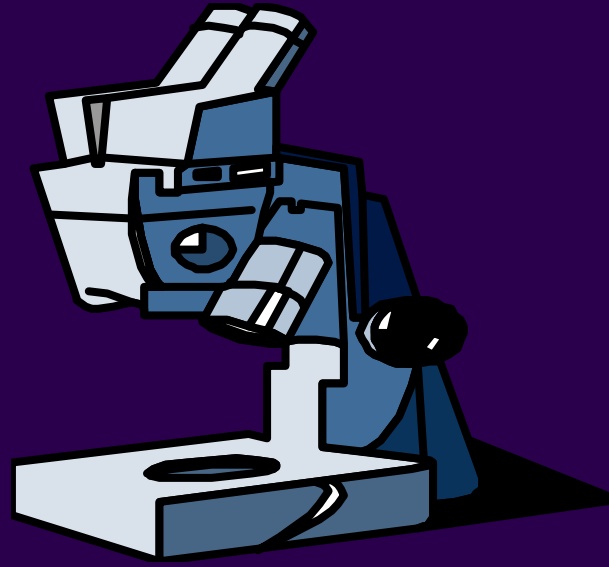
Management of HIT

- ❖ Stop heparin (LMWH has 100% CR)
- ❖ Danaparoid (Dermatan , Heparan and Chondroitin SO₄)
- ❖ Lepirudin (r-Hirudin)
- ❖ Adjunctive therapies:
 - ❖ Plasmapheresis
 - ❖ Aspirin

HIT-Thrombosis

- ❖ Stop heparin
- ❖ LMWH – 100% cross reactivity
 - ❖ Can not use it
- ❖ Direct thrombin inhibitors
 - ❖ r-hirudin or argatroban
- ❖ Ab lasts for <100 days

Teşekkürler



faltuntas@hotmail.com