

**Seminarski rad**

# **HEPARINOM IZAZVANA TROMBOCITOPENIJA (HIT)**

Klinika za plućne bolesti  
Autor: **dr Slavena Pjeranović**

Banja Luka, juli 2026

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| SAŽETAK.....                                                             | 4  |
| 1. UVOD .....                                                            | 5  |
| 2. HEPARINOM IZAZVANA TROMBOCITOPENIJA – DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA..... | 6  |
| 2.1. HIT tip I.....                                                      | 6  |
| 2.2. HIT tip II .....                                                    | 6  |
| 2.3. Klinički oblici HIT-a.....                                          | 6  |
| 3. EPIDEMIOLOGIJA .....                                                  | 8  |
| 4. PATOFIZIOLOGIJA .....                                                 | 9  |
| 5. FAKTORI RIZIKA .....                                                  | 11 |
| 6. KLINIČKA PREZENTACIJA.....                                            | 12 |
| 6.1. Trombocitopenija .....                                              | 13 |
| 6.2. Tromboembolijske komplikacije.....                                  | 13 |
| 6.3. Ostale kliničke manifestacije .....                                 | 13 |
| 6.4. Kada posumnjati na HIT? .....                                       | 13 |
| 7. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP .....                                           | 14 |
| 7.1. Klinička procjena .....                                             | 14 |
| 7.2. Dijagnostički algoritam .....                                       | 14 |
| 7.3. Najčešće dijagnostičke greške.....                                  | 14 |
| 8. KLINIČKI PREDIKTIVNI SKOROVİ .....                                    | 15 |
| 9. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA.....                                      | 17 |
| 9.1. Imunološki testovi .....                                            | 17 |
| 9.2. Funkcionalni testovi .....                                          | 17 |
| 9.3. Interpretacija laboratorijskih nalaza .....                         | 17 |
| 9.4. Prednosti i ograničenja laboratorijske dijagnostike .....           | 19 |
| 10. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....                                       | 20 |
| 11. LIJEČENJE .....                                                      | 21 |
| 12. POSEBNE KLINIČKE SITUACIJE.....                                      | 22 |
| 13. PRAĆENJE BOLESNIKA.....                                              | 23 |
| 14. PROGNOZA .....                                                       | 23 |

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 15. BUDUĆE PERSPEKTIVE ..... | 23 |
| 16. ZAKLJUČAK .....          | 24 |
| LITERATURA:.....             | 25 |

## SAŽETAK

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) predstavlja ozbiljnu, imunološki posredovanu komplikaciju primjene heparina koju karakterišu trombocitopenija i paradoksalno povećan rizik od arterijskih i venskih tromboza. Iako se javlja relativno rijetko, povezana je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom ukoliko se ne prepozna i ne liječi pravovremeno. Patogeneza bolesti zasniva se na stvaranju IgG antitijela usmjerenih protiv kompleksa trombocitnog faktora 4 (platelet factor 4, PF4) i heparina. Nastali imunokompleksi dovode do aktivacije trombocita, monocita i endotelne ćelije, pojačanog stvaranja trombina i razvoja izrazitog protrombotskog stanja.

Savremeni dijagnostički pristup zasniva se na procjeni kliničke vjerovatnoće primjenom 4T skora, nakon čega slijedi laboratorijska potvrda imunološkim i, kada je dostupno, funkcionalnim testovima. Liječenje podrazumijeva hitan prekid primjene svih preparata heparina i uvođenje alternativne antikoagulantne terapije, čime se značajno smanjuje rizik od tromboembolijskih komplikacija.

Cilj ovog preglednog rada je prikazati savremena saznanja o epidemiologiji, patofiziologiji, kliničkoj slici, dijagnostici i liječenju heparinom izazvane trombocitopenije, uz poseban osvrt na preporuke najnovijih međunarodnih smjernica.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> **Ključne riječi:** heparinom izazvana trombocitopenija; HIT; trombocitopenija; tromboza; trombocitni faktor 4; antikoagulantna terapija.

## 1. UVOD

Heparin je jedan od najčešće primjenjivanih antikoagulantnih lijekova u savremenoj medicini i ima ključnu ulogu u prevenciji i liječenju venske tromboembolije, akutnih koronarnih sindroma te u antikoagulaciji tokom kardiohirurških zahvata i drugih invazivnih procedura. Uprkos njegovoj dokazanoj efikasnosti i širokoj primjeni, terapija heparinom može biti praćena ozbiljnim neželjenim reakcijama, od kojih je klinički najznačajnija heparinom izazvana trombocitopenija (Heparin-Induced Thrombocytopenia – HIT).

HIT je imunološki posredovana komplikacija koju karakterišu pad broja trombocita i paradoksalno povećan rizik od arterijskih i venskih tromboza. Za razliku od većine drugih uzroka trombocitopenije, kod HIT-a dominira izraženo protrombotsko stanje, dok su spontana krvarenja rijetka. Iako se bolest javlja relativno rijetko, povezana je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom ukoliko se ne prepozna i ne liječi pravovremeno.

Posljednjih godina ostvaren je značajan napredak u razumijevanju imunopatogeneze, dijagnostičkih metoda i terapijskog pristupa HIT-u. Primjena validiranih kliničkih prediktivnih skorova, savremenih imunoloških i funkcionalnih laboratorijskih testova, kao i novih alternativnih antikoagulanasa, omogućila je ranije postavljanje dijagnoze i značajno poboljšanje ishoda liječenja. Savremeni pristup dijagnostici i liječenju HIT-a zasniva se na preporukama međunarodnih stručnih društava, uključujući American Society of Hematology (ASH), British Society for Haematology (BSH) i International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> 1. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392.

2. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Second edition. *Br J Haematol.* 2023.

3. Greinacher A, Cuker A, Warkentin TE, et al. International recommendations for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2024.

4. Theodore E. Warkentin. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2023.

## 2. HEPARINOM IZAZVANA TROMBOCITOPENIJA – DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA

Heparinom izazvana trombocitopenija (Heparin-Induced Thrombocytopenia – HIT) predstavlja ozbiljnu neželjenu reakciju na primjenu heparina koju karakteriše pad broja trombocita, uz paradoksalno povećan rizik od razvoja arterijskih i venskih tromboza. Danas se razlikuju dva oblika bolesti: neimunološka trombocitopenija (HIT tip I) i imunološki posredovana trombocitopenija (HIT tip II). Klinički značaj gotovo isključivo ima HIT tip II, koji predstavlja potencijalno životno ugrožavajuće protrombotsko stanje i zahtijeva hitno prepoznavanje i liječenje.

Prvi slučajevi HIT-a opisani su pedesetih godina prošlog vijeka, dok je sedamdesetih i osamdesetih godina dokazano da je imunološki oblik bolesti posljedica stvaranja IgG antitijela usmjerenih protiv kompleksa trombocitnog faktora 4 (platelet factor 4, PF4) i heparina. Ovo otkriće predstavljalo je prekretnicu u razumijevanju patogeneze bolesti i omogućilo razvoj specifičnih dijagnostičkih testova i savremenih terapijskih strategija.

### 2.1. HIT tip I

HIT tip I predstavlja prolaznu, neimunološku trombocitopeniju koja se javlja unutar prva 2–3 dana nakon početka terapije heparinom. Nastaje kao posljedica direktnog efekta heparina na trombocite i nije posredovana antitijelima. Karakteriše je blag pad broja trombocita, najčešće manji od 30% u odnosu na početnu vrijednost, bez povećanog rizika od tromboze. Broj trombocita se spontano normalizuje uprkos nastavku primjene heparina, zbog čega ovaj oblik nema značajniji klinički značaj.

### 2.2. HIT tip II

HIT tip II predstavlja imunološki posredovanu komplikaciju koja se najčešće razvija između petog i desetog dana terapije heparinom. Nastaje stvaranjem IgG antitijela protiv PF4/heparin kompleksa, što dovodi do aktivacije trombocita putem FcγRIIa receptora, kao i aktivacije monocita i endotelnih ćelija. Posljedica je intenzivno stvaranje trombina i razvoj izraženog protrombotskog stanja. Karakterističan je pad broja trombocita veći od 50% u odnosu na početnu vrijednost, uz visok rizik razvoja duboke venske tromboze, plućne embolije i drugih arterijskih ili venskih tromboza. Liječenje zahtijeva trenutno ukidanje svih preparata heparina i započinjanje alternativne antikoagulantne terapije.

### 2.3. Klinički oblici HIT-a

Prema vremenu nastanka i kliničkom toku razlikuju se četiri osnovna klinička oblika HIT-a:

- **Tipični (klasični) HIT** – najčešći oblik bolesti, javlja se između petog i desetog dana nakon početka terapije heparinom.
- **Rapid-onset HIT** – razvija se unutar nekoliko sati od ponovne primjene heparina kod bolesnika koji već imaju cirkulišuća anti-PF4/heparin antitijela usljed prethodne izloženosti heparinu.

- **Delayed-onset HIT** – nastaje nekoliko dana, a ponekad i sedmica nakon prekida terapije heparinom zbog perzistiranja patogenih antitijela, pri čemu se trombocitopenija i tromboza razvijaju uprkos odsustvu daljnje izloženosti heparinu.
- **Autoimuni HIT** – rijedak, ali najteži oblik bolesti, karakterisan stvaranjem antitijela sposobnih da aktiviraju trombocite i u odsustvu heparina. Odlikuje se izraženom trombocitopenijom, perzistentnom aktivacijom koagulacije i visokim rizikom razvoja višestrukih tromboza.<sup>3</sup>

Detaljne razlike između HIT tipa I i HIT tipa II prikazane su u Tabeli 1.

**Tabela 1. Razlike između HIT tipa I i HIT tipa II**

| Karakteristika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | HIT tip I                                 | HIT tip II                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <b>Mehanizam</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             | Neimunološki                              | Imunološki (IgG antitijela na kompleks PF4/heparin)                                       |
|  <b>Vrijeme nastanka</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1–3 dana nakon početka terapije heparinom | Najčešće 5–10 dana nakon početka terapije (ili ranije kod prethodne izloženosti heparinu) |
|  <b>Pad broja trombocita</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  | Blag (obično <30%)                        | Izražen (>50% u odnosu na početnu vrijednost)                                             |
|  <b>Broj trombocita</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       | Obično $>100 \times 10^9/L$               | Najčešće $20\text{--}100 \times 10^9/L$                                                   |
|  <b>Rizik od tromboze</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nije povećan                              | Veoma visok (venska i arterijska tromboza)                                                |
|  <b>Potreban prekid heparina</b>                                                                                                                                                                                                                                                            | Ne                                        | Da, odmah po postavljanju sumnje                                                          |
|  <b>Alternativna antikoagulantna terapija</b>                                                                                                                                                                                                                                               | Nije potrebna                             | Obavezna                                                                                  |
|  <b>Klinički značaj</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | Benigno, prolazno stanje                  | Potencijalno životno ugrožavajuće stanje                                                  |
| <b>Napomena:</b><br>HIT tip I predstavlja prolaznu, neimunološku trombocitopeniju koja obično ne zahtijeva prekid terapije heparinom. Nasuprot tome, HIT tip II je imunološki posredovana komplikacija povezana s visokim rizikom razvoja tromboembolijskih događaja te zahtijeva hitan prekid primjene svih oblika heparina i uvođenje alternativne antikoagulantne terapije. |                                           |                                                                                           |

<sup>3</sup> 1. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392.

2. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Second edition. *Br J Haematol.* 2023.

3. Greinacher A, Cuker A, Warkentin TE, et al. International recommendations for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2024.

4. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *Br J Haematol.* 2023.

5. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373:252–261.

### 3. EPIDEMIOLOGIJA

Heparinom izazvana trombocitopenija (HIT) predstavlja relativno rijetku, ali klinički izuzetno značajnu komplikaciju primjene heparina zbog visokog rizika razvoja arterijskih i venskih tromboembolijskih komplikacija. Incidencija imunološki posredovanog HIT-a procjenjuje se na približno 0,1–5%, pri čemu značajno zavisi od vrste heparina, populacije bolesnika, doze i trajanja terapije, kao i prethodne izloženosti heparinu. Najveći rizik razvoja HIT-a zabilježen je kod bolesnika liječenih nefrakcionisanim heparinom (UFH), dok je učestalost bolesti značajno niža pri primjeni niskomolekularnih heparina (LMWH) zbog njihovog manjeg imunogenog potencijala. Rizik je veći pri terapijskim nego pri profilaktičkim dozama heparina.

Posebno su ugroženi bolesnici nakon kardiohirurških i velikih ortopedskih zahvata. Kod kardiohirurških bolesnika incidencija klinički potvrđenog HIT-a pri primjeni UFH iznosi približno 1–5%, dok je kod ortopedskih bolesnika nešto niža. Nasuprot tome, kod internističkih bolesnika, trudnica i pedijatrijske populacije HIT se javlja znatno rjeđe.

Nakon kardiohirurških zahvata anti-PF4/heparin antitijela mogu se razviti kod velikog broja bolesnika, ali samo manji procenat razvija klinički manifestan HIT. Zbog toga pozitivan imunološki test sam po sebi nije dovoljan za postavljanje dijagnoze i uvijek se mora tumačiti u kontekstu kliničke slike, procjene 4T skora i, kada je dostupno, rezultata funkcionalnih testova.

Bolest se najčešće razvija između petog i desetog dana od početka terapije heparinom. Kod prethodno senzibilisanih bolesnika može nastati već nekoliko sati nakon ponovne izloženosti heparinu (rapid-onset HIT), dok se rjeđe javlja i odgođeni oblik (delayed-onset HIT), koji nastaje nakon prekida primjene heparina usljed perzistiranja patogenih antitijela.

Žene imaju nešto veći rizik razvoja HIT-a u odnosu na muškarce, naročito nakon hirurških zahvata i primjene nefrakcionisanog heparina, iako razlozi ove razlike nisu u potpunosti razjašnjeni.

Ukoliko se bolest ne prepozna i odgovarajuća terapija ne započne pravovremeno, tromboembolijske komplikacije razvijaju se kod približno 30–50% neliječenih bolesnika. Smrtnost se procjenjuje na 10–20%, prvenstveno kao posljedica masivnih venskih ili arterijskih tromboza. Najčešće komplikacije uključuju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, akutnu ishemiju ekstremiteta, infarkt miokarda i ishemijski moždani udar.

Primjena LMWH kada je to klinički opravdano, standardizovanih dijagnostičkih algoritama, validiranih kliničkih skorova i savremenih međunarodnih smjernica doprinijela je ranijem prepoznavanju HIT-a i značajnom poboljšanju ishoda liječenja.<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> 1. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392.

**Tabela 2.** Faktori rizika za razvoj heparinom izazvane trombocitopenije (HIT)

| FAKTOR                                                                                                            | RIZIK RAZVOJA HIT-a    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|  Nefrakcionisani heparin (UFH)   | <b>Najveći</b> ↑↑↑     |
|  Niskomolekularni heparin (LMWH) | <b>Manji</b> ↑↑        |
|  Terapijske doze heparina        | <b>Veći</b> ↑↑         |
|  Profilaktičke doze              | <b>Manji</b> ↑         |
|  Kardiohirurški zahvati          | <b>Veoma visok</b> ↑↑↑ |
|  Veliki ortopedski zahvati       | <b>Visok</b> ↑↑        |
|  Internistički bolesnici         | <b>Niži</b> ↑          |
|  Trudnice                        | <b>Vrlo nizak</b> —    |

*Rizik je relativan i zavisi od vrste heparina, doze, trajanja terapije, kliničkog konteksta i prethodne izloženosti heparinu.*

#### 4. PATOFIZIOLOGIJA

Heparinom izazvana trombocitopenija tip II predstavlja imunološki posredovanu protrombotsku bolest koja nastaje kao posljedica stvaranja antitijela protiv kompleksa trombocitnog faktora 4 (platelet factor 4, PF4) i heparina. Uprkos izraženom padu broja trombocita, osnovna karakteristika bolesti nije povećana sklonost krvarenju, već intenzivna aktivacija koagulacionog sistema i visok rizik razvoja arterijskih i venskih tromboza.

PF4 se oslobađa iz  $\alpha$ -granula aktiviranih trombocita i zbog svog pozitivnog naboja veže se za negativno naelektrisanu molekulu heparina, pri čemu nastaju imunogeni PF4/heparin kompleksi. Kod genetski i imunološki predisponiranih bolesnika ovi kompleksi indukuju stvaranje IgG antitijela.

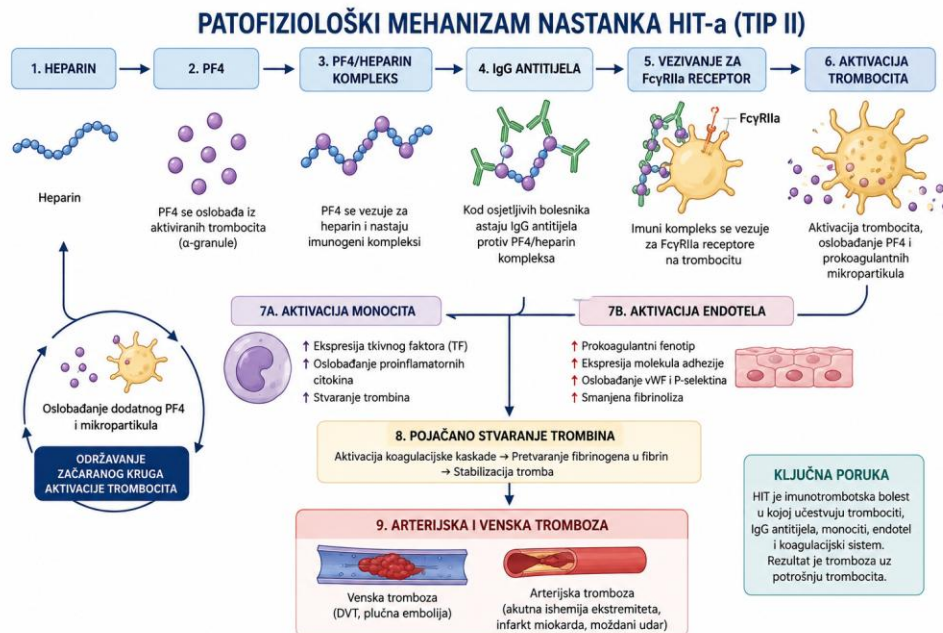
Nastali imunokompleksi vezuju se za Fc $\gamma$ RIIa receptore na površini trombocita, uzrokujući njihovu snažnu aktivaciju. Aktivirani trombociti oslobađaju dodatne količine PF4, prokoagulantne mikropartikule i druge medijatore koji održavaju i pojačavaju imunološku reakciju, stvarajući začarani krug aktivacije trombocita.

Istovremeno dolazi do aktivacije monocita i endotelinih ćelija. Aktivirani monociti eksprimiraju tkivni faktor (tissue factor), koji dodatno stimulise stvaranje trombina, dok aktivacija endotela doprinosi proinflamatornom i protrombotskom fenotipu krvnih sudova. Novija istraživanja

ukazuju i na značaj neutrofilnih ekstracelularnih mreža (NET-ova), koje dodatno pospješuju aktivaciju koagulacije i stabilizaciju tromba.

Trombocitopenija nastaje prvenstveno zbog potrošnje aktiviranih trombocita tokom stvaranja tromba i njihovog uklanjanja putem retikuloendotelno sistema. Zbog toga je HIT paradoksalna bolest u kojoj je dominantan klinički problem tromboza, a ne krvarenje. Najčešće se razvijaju duboka venska tromboza i plućna embolija, ali su moguće i arterijske tromboze koje mogu dovesti do akutne ishemije ekstremiteta, infarkta miokarda ili ishemijskog moždanog udara.

Savremeno shvatanje HIT-a definiše ovu bolest kao oblik imunotromboze u kojem međusobno djeluju trombociti, anti-PF4/heparin IgG antitijela, monociti, endotelne ćelije, neutrofili i koagulacioni sistem. Upravo ovaj patofiziološki mehanizam predstavlja osnovu za hitan prekid primjene svih preparata heparina i započinjanje alternativne antikoagulantne terapije čim se postavi osnovana klinička sumnja na HIT.<sup>5</sup>



Slika 1. Patofiziološki mehanizam nastanka heparinom izazvane trombocitopenije (HIT).

<sup>5</sup> 1. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373:252–261. 2. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392. 3. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Second edition. *Br J Haematol.* 2023. 4 Greinacher A, Cuker A, Warkentin TE, et al. International recommendations for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2024. 5. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2023.

## 5. FAKTORI RIZIKA

Razvoj heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) zavisi od vrste primijenjenog heparina, trajanja terapije, karakteristika bolesnika i kliničkog konteksta. Iako se anti-PF4/heparin antitijela mogu razviti kod značajnog broja bolesnika izloženih heparinu, samo manji procenat razvija klinički manifestan HIT, što ukazuje da u nastanku bolesti učestvuje više predisponirajućih faktora.

Najznačajniji faktor rizika predstavlja primjena nefrakcionisanog heparina (UFH), koji ima znatno veći imunogeni potencijal u odnosu na niskomolekularne heparine (LMWH). Rizik je veći pri primjeni terapijskih nego profilaktičkih doza heparina, kao i kod bolesnika koji su izloženi heparinu tokom dužeg vremenskog perioda.

Posebno su ugroženi bolesnici nakon kardiohirurških i velikih ortopedskih zahvata, kod kojih je incidencija HIT-a najveća. Povećan rizik postoji i kod bolesnika na ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO) i hroničnoj hemodijalizi zbog produžene izloženosti heparinu i kontinuirane aktivacije koagulacionog sistema.

Prethodno preboljeli HIT predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za ponovni razvoj bolesti. Zbog mogućnosti brze ponovne aktivacije imunološkog odgovora, primjenu svih preparata heparina treba izbjegavati kada god je to moguće, osim u izuzetnim situacijama uz pažljivu procjenu koristi i rizika.

Ženski pol, naročito nakon hirurških zahvata, povezan je sa nešto većim rizikom razvoja HIT-a u odnosu na muškarce. Osim toga, individualne razlike u imunološkom odgovoru i genetska predispozicija mogu doprinijeti nastanku bolesti, iako njihova uloga još nije u potpunosti razjašnjena.

Prepoznavanje faktora rizika omogućava identifikaciju bolesnika kod kojih je potrebno redovno praćenje broja trombocita i pravovremena primjena dijagnostičkih algoritama, čime se značajno smanjuje rizik od tromboembolijskih komplikacija i poboljšava ishod liječenja.<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> 1. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392.

2. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Second edition. *Br J Haematol.* 2023.

3. Greinacher A, Cuker A, Warkentin TE, et al. International recommendations for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2024.

4. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *Br J Haematol.* 2023.

5. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373:252–261.

**Tabela 3. Faktori rizika za razvoj heparinom izazvane trombocitopenije (HIT)**

| FAKTOR RIZIKA                                                                                                                  | NIVO RIZIKA                 | NAPOMENA                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|  Nefrakcionisani heparin (UFH)                | <b>Najveći</b><br>↑ ↑ ↑     | Znatan imunogeni potencijal; češće izaziva HIT od LMWH.                 |
|  Niskomolekularni heparin (LMWH)              | <b>Manji</b><br>↑ ↑         | Manji imunogeni potencijal; rizik niži, posebno u profilaksi.           |
|  Doza heparina (terapijska vs profilaktička)  | <b>Veći</b><br>↑ ↑          | Terapijske doze imaju veći rizik od profilaktičkih.                     |
|  Trajanje terapije                            | <b>Veći</b><br>↑ ↑          | Rizik raste nakon 5. dana, najveći između 5. i 14. dana.                |
|  Kardiohirurški zahvati                       | <b>Veoma visok</b><br>↑ ↑ ↑ | Najveća incidencija HIT-a u ovoj populaciji.                            |
|  Ortopedski hirurški zahvati (veliki zahvati) | <b>Visok</b><br>↑ ↑         | Povećan rizik zbog UFH i produžene imobilizacije.                       |
|  ECMO ili hronična hemodijaliza               | <b>Visok</b><br>↑ ↑         | Produžena izloženost heparinu i aktivacija koagulacije.                 |
|  Prethodno preboljeli HIT                     | <b>Veoma visok</b><br>↑ ↑ ↑ | Najjači prediktor ponovnog razvoja; izbjegavati sve preparate heparina. |

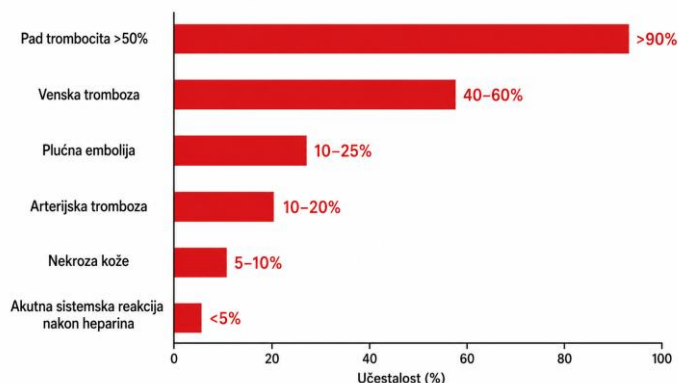


**Napomena:** Procjena faktora rizika omogućava pažljivije praćenje trombocita i pravovremenu primjenu dijagnostičkih algoritama, čime se smanjuje rizik od tromboembolijskih komplikacija.

## 6. KLINIČKA PREZENTACIJA

Klinička slika heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) kreće se od izolovanog pada broja trombocita do razvoja životno ugrožavajućih arterijskih i venskih tromboza. Bolest se najčešće razvija između petog i desetog dana nakon početka terapije heparinom, dok se kod bolesnika koji su prethodno bili izloženi heparinu simptomi mogu javiti već nekoliko sati nakon ponovne primjene. Za razliku od drugih oblika trombocitopenije, kod HIT-a dominiraju tromboembolijske komplikacije, dok su spontana krvarenja rijetka uprkos značajnom padu broja trombocita.

**Grafikon 1. Najčešće kliničke manifestacije HIT-a**



Učestalost predstavlja procenat bolesnika kod kojih se javlja navedena klinička manifestacija.

## 6.1. Trombocitopenija

Pad broja trombocita predstavlja najčešći znak HIT-a i javlja se kod više od 90% bolesnika. Za postavljanje sumnje važniji je **relativni pad trombocita  $\geq 50\%$**  u odnosu na početnu vrijednost nego apsolutni broj trombocita. Najniže vrijednosti obično iznose  **$20\text{--}100 \times 10^9/\text{L}$** , dok su vrijednosti ispod  **$20 \times 10^9/\text{L}$**  rijetke i upućuju na mogućnost drugih uzroka trombocitopenije, poput DIK-a ili imunološke trombocitopenije.

## 6.2. Tromboembolijske komplikacije

Tromboza predstavlja najvažniju i najtežu kliničku manifestaciju HIT-a. Venske tromboze su znatno češće od arterijskih, a najčešće se ispoljavaju kao **duboka venska tromboza i plućna embolija**. Od arterijskih komplikacija najznačajnije su **akutna ishemija ekstremiteta, infarkt miokarda i ishemijski moždani udar**.

Kod bolesnika liječenih na Klinici za plućne bolesti posebnu pažnju treba obratiti na pojavu **plućne embolije**, naročito ukoliko se istovremeno registruje pad broja trombocita tokom terapije heparinom.

## 6.3. Ostale kliničke manifestacije

Kod manjeg broja bolesnika mogu se javiti **nekroza kože na mjestu primjene heparina**, bolne eritematozne promjene ili akutna sistemska reakcija neposredno nakon intravenske primjene heparina. Ove reakcije mogu uključivati **groznicu, zimicu, dispneju, tahikardiju, hipotenziju ili hipertenziju**, te predstavljaju važan znak koji zahtijeva hitnu procjenu mogućeg HIT-a.

## 6.4. Kada posumnjati na HIT?

Na HIT treba posumnjati kod svakog bolesnika koji prima ili je nedavno primao heparin ukoliko se javi:

- pad broja trombocita  $\geq 50\%$  u odnosu na početnu vrijednost;
- trombocitopenija između **5. i 10. dana** terapije;
- novonastala arterijska ili venska tromboza;
- progresija tromboze uprkos terapiji heparinom;
- nekroza kože na mjestu primjene heparina;
- akutna sistemska reakcija nakon primjene heparina.

Kod ovih bolesnika preporučuje se **odmah izračunati 4T skor**, prekinuti primjenu heparina ukoliko postoji srednja ili visoka vjerovatnoća bolesti i započeti odgovarajuću laboratorijsku dijagnostiku i alternativnu antikoagulantnu terapiju.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> 1.Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392.

## 7. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Pravovremeno postavljanje dijagnoze heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) od presudnog je značaja, jer nastavak primjene heparina kod oboljelih značajno povećava rizik razvoja potencijalno fatalnih tromboembolijskih komplikacija. Istovremeno, neopravdana sumnja na HIT može dovesti do nepotrebnog prekida terapije heparinom, primjene skupljih alternativnih antikoagulanasa i povećanog rizika od krvarenja. Zbog toga se savremeni dijagnostički pristup zasniva na kombinaciji procjene kliničke vjerovatnoće bolesti i ciljane laboratorijske potvrde.

### 7.1. Klinička procjena

Prvi korak u dijagnostici HIT-a predstavlja procjena kliničke vjerovatnoće bolesti. Kao što je opisano u poglavlju 6.4, klinička sumnja postavlja se na osnovu stepena pada broja trombocita, vremena nastanka trombocitopenije, prisustva novonastale tromboze ili drugih karakterističnih komplikacija te procjene mogućih alternativnih uzroka trombocitopenije. Nakon početne procjene izračunava se 4T skor, koji predstavlja osnovni alat za procjenu vjerovatnoće HIT-a.

### 7.2. Dijagnostički algoritam

Prema preporukama međunarodnih stručnih društava (ASH, ISTH i BSH), dijagnostika HIT-a odvija se kroz tri uzastopna koraka:

1. procjena kliničke vjerovatnoće primjenom 4T skora,
2. laboratorijska potvrda prisustva anti-PF4/heparin antitijela imunološkim testovima,
3. potvrda dijagnoze funkcionalnim testovima kod bolesnika sa pozitivnim imunološkim nalazom, kada su oni dostupni.

Kod bolesnika sa niskom kliničkom vjerovatnoćom laboratorijsko testiranje uglavnom nije potrebno jer je vjerovatnoća HIT-a vrlo mala. Nasuprot tome, kod srednje ili visoke kliničke vjerovatnoće preporučuje se odmah prekinuti primjenu svih preparata heparina, započeti alternativnu antikoagulantnu terapiju i istovremeno sprovesti odgovarajuće laboratorijsko testiranje. Pozitivan imunološki nalaz, kada je moguće, potvrđuje se funkcionalnim testovima radi povećanja dijagnostičke specifičnosti.

### 7.3. Najčešće dijagnostičke greške

Najčešće dijagnostičke greške uključuju izvođenje laboratorijskog testiranja bez prethodne procjene kliničke vjerovatnoće primjenom 4T skora, nastavak primjene heparina do pristizanja laboratorijskih nalaza, kao i postavljanje dijagnoze isključivo na osnovu pozitivnog ELISA testa. Budući da imunološki testovi mogu biti pozitivni i kod bolesnika koji nemaju klinički manifestan HIT, posebno nakon kardiohirurških zahvata, laboratorijski nalazi uvijek se moraju tumačiti zajedno sa kliničkom slikom i rezultatima funkcionalnih testova kada su dostupni.

---

2. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Second edition. Br J Haematol. 2023.

Savremeni dijagnostički pristup omogućava pravovremeno prepoznavanje bolesnika kojima je potrebno odmah prekinuti primjenu heparina i započeti alternativnu antikoagulantnu terapiju, čime se značajno smanjuje rizik razvoja tromboembolijskih komplikacija.

## 8. KLINIČKI PREDIKTIVNI SKOROVI

Klinički prediktivni skorovi predstavljaju sastavni dio savremenog dijagnostičkog pristupa heparinom izazvanoj trombocitopeniji (HIT). Njihova primjena omogućava procjenu vjerovatnoće bolesti prije laboratorijskog testiranja, čime se smanjuje broj nepotrebnih analiza, ubrzava donošenje terapijskih odluka i smanjuje mogućnost pogrešne dijagnoze.

Najčešće korišten i međunarodno preporučen model je 4T skor, koji procjenjuje četiri klinička parametra: stepen pada broja trombocita (Thrombocytopenia), vrijeme nastanka trombocitopenije (Timing), prisustvo tromboze ili drugih komplikacija (Thrombosis) i postojanje drugih mogućih uzroka trombocitopenije (oTher causes). Svaka komponenta boduje se sa 0, 1 ili 2 boda, a ukupan rezultat određuje nisku, srednju ili visoku vjerovatnoću razvoja HIT-a.

Poseban značaj 4T skora ogleda se u njegovoj visokoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti. Nizak rezultat praktično isključuje HIT i u većini slučajeva ne zahtijeva dalje laboratorijsko testiranje. Nasuprot tome, srednja i visoka klinička vjerovatnoća zahtijevaju hitan prekid primjene heparina, uvođenje alternativne antikoagulantne terapije i laboratorijsku potvrdu dijagnoze.

Iako je 4T skor najčešće korišten alat za procjenu kliničke vjerovatnoće HIT-a, njegovi rezultati uvijek se moraju tumačiti u kontekstu cjelokupne kliničke slike. Nijedan klinički skor ne može samostalno potvrditi ili isključiti dijagnozu, zbog čega se konačna odluka uvijek zasniva na kombinaciji kliničke procjene i odgovarajućih laboratorijskih testova.<sup>8</sup>

---

<sup>8</sup> 1. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392. 2. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Second edition. *Br J Haematol.* 2023. 3. Greinacher A, Cuker A, Warkentin TE, et al. International recommendations for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2024. 4. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):759–765. 5. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol.* 2023.

**Tabela 4. Komponente 4T skora za procjenu vjerovatnoće HIT-a**

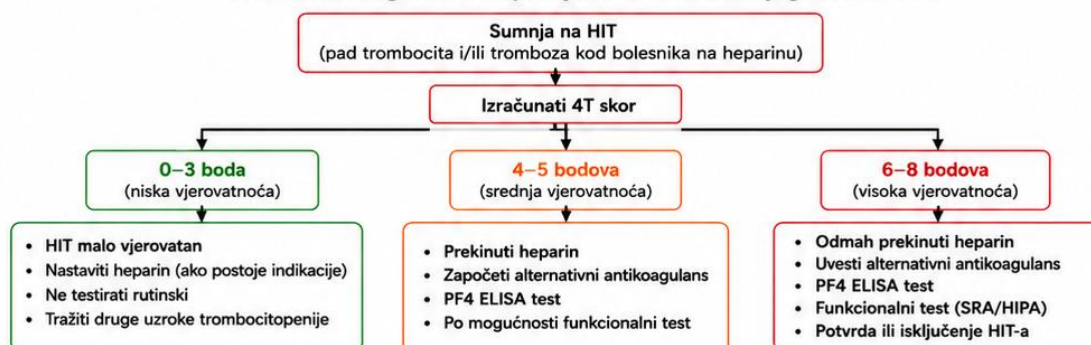
| KOMPONENTA                                                             | 2 BODA                                                                                                         | 1 BOD                                                                                              | 0 BODOVA                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>1. Trombocitopenija</b><br>( <i>Thrombocytopenia</i> )              | Pad broja trombocita >50%;<br>najniža vrijednost<br>$\geq 20 \times 10^9/L$                                    | Pad 30–50% ili<br>najniža vrijednost<br>$10–19 \times 10^9/L$                                      | Pad <30% ili<br>najniža vrijednost<br>$<10 \times 10^9/L$  |
| <b>2. Vrijeme nastanka</b><br>( <i>Timing</i> )                        | Početak između 5. i 10. dana<br>terapije ili pad unutar 24 h kod<br>prethodne izloženosti heparinu<br><30 dana | Početak nakon 10. dana ili<br>pad unutar 24 h kod prethodne<br>izloženosti heparinu<br>30–100 dana | Pad prije 4. dana bez<br>prethodne izloženosti<br>heparinu |
| <b>3. Tromboza ili druge<br/>komplikacije</b><br>( <i>Thrombosis</i> ) | Nova potvrđena tromboza,<br>nekroza kože ili akutna sistemska<br>reakcija nakon intravenskog<br>heparina       | Progresija postojeće tromboze<br>ili klinička sumnja na<br>trombozu                                | Nema tromboze niti<br>drugih komplikacija                  |
| <b>4. Drugi uzroci<br/>trombocitopenije</b><br>( <i>Other causes</i> ) | Nema drugog vjerovatnog<br>uzroka                                                                              | Moguć drugi uzrok<br>trombocitopenije                                                              | Postoji siguran drugi<br>uzrok trombocitopenije            |

**Tabela 5. Interpretacija ukupnog 4T skora i preporučeni dijagnostičko-terapijski postupak**

| UKUPAN BROJ BODOVA | VJEROVATNOĆA HIT-A | PREPORUČENI DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI POSTUPAK                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0–3 boda</b>    | <b>NISKA</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nastaviti terapiju heparinom ukoliko postoje indikacije.</li> <li>Rutinsko laboratorijsko testiranje nije potrebno.</li> <li>Potražiti druge uzroke trombocitopenije.</li> <li><i>Negativna prediktivna vrijednost prelazi 99%.</i></li> </ul> |
| <b>4–5 bodova</b>  | <b>SREDNJA</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Odmah prekinuti primjenu svih oblika heparina.</li> <li>Započeti alternativnu antikoagulantnu terapiju.</li> <li>Uraditi imunološki test na anti-PF4/heparin antitijela.</li> </ul>                                                            |
| <b>6–8 bodova</b>  | <b>VISOKA</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>HIT se smatra veoma vjerovatnim.</li> <li>Hitno prekinuti heparin.</li> <li>Odmah uvesti alternativni antikoagulans.</li> <li>Uraditi imunološko i funkcionalno testiranje radi potvrde dijagnoze.</li> </ul>                                  |

**Napomena:** Kod bolesnika sa srednjom ili visokom vjerovatnoćom HIT-a ne preporučuje se čekati rezultate laboratorijskih testova prije prekida terapije heparinom i uvođenja alternativne antikoagulacije.

**Grafikon 3. Algoritam za primjenu 4T skora u dijagnostici HIT-a**



## **9. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Laboratorijska dijagnostika predstavlja završni korak u potvrdi heparinom izazvane trombocitopenije (HIT). Dijagnoza se ne postavlja isključivo na osnovu laboratorijskog nalaza, već integracijom kliničke procjene i rezultata laboratorijskih testova. Savremene međunarodne smjernice preporučuju izvođenje laboratorijskih analiza samo kod bolesnika sa srednjom ili visokom kliničkom vjerovatnoćom bolesti, procijenjenom primjenom 4T skora.

Laboratorijski testovi dijele se na imunološke, koji dokazuju prisustvo anti-PF4/heparin antitijela, i funkcionalne, koji procjenjuju sposobnost ovih antitijela da aktiviraju trombocite i izazovu klinički značajan HIT.

### **9.1. Imunološki testovi**

Imunološki testovi predstavljaju prvi korak laboratorijske dijagnostike HIT-a. Najčešće korištene metode su ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), CLIA (Chemiluminescent Immunoassay), LIA (Latex Immunoturbidimetric Assay) i PaGIA (Particle Gel Immunoassay).

ELISA je najčešće korišten test zbog veoma visoke osjetljivosti i odlične negativne prediktivne vrijednosti. Negativan rezultat kod bolesnika sa niskom ili srednjom kliničkom vjerovatnoćom praktično isključuje HIT. Međutim, pozitivan nalaz sam po sebi nije dovoljan za potvrdu dijagnoze, jer se anti-PF4/heparin antitijela mogu dokazati i kod bolesnika bez klinički manifestne bolesti, naročito nakon kardiohirurških zahvata.

Kod ELISA testa značajna je vrijednost optičke gustine (optical density – OD). Veće OD vrijednosti povezane su sa većom vjerovatnoćom prisustva funkcionalno aktivnih antitijela i klinički značajnog HIT-a.

### **9.2. Funkcionalni testovi**

Funkcionalni testovi procjenjuju sposobnost anti-PF4/heparin antitijela da aktiviraju trombocite i smatraju se referentnim metodama za potvrdu dijagnoze. Najznačajniji je Serotonin Release Assay (SRA), koji se smatra zlatnim standardom zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti. Heparin-Induced Platelet Activation (HIPA) test predstavlja najčešće korištenu funkcionalnu metodu u evropskim laboratorijama i takođe ima visoku dijagnostičku vrijednost.

Zbog ograničene dostupnosti i tehničke zahtjevnosti, funkcionalni testovi nisu dostupni u svim ustanovama, pa se njihova primjena uglavnom preporučuje kod bolesnika sa pozitivnim imunološkim testom i srednjom ili visokom kliničkom vjerovatnoćom HIT-a.

### **9.3. Interpretacija laboratorijskih nalaza**

Rezultati laboratorijskih testova uvijek se moraju tumačiti zajedno sa kliničkom vjerovatnoćom bolesti procijenjenom primjenom 4T skora. Nijedan laboratorijski test samostalno nije dovoljan za postavljanje ili isključivanje dijagnoze HIT-a.

Kod bolesnika sa niskim 4T skorom i negativnim imunološkim testom HIT je praktično isključen. S druge strane, pozitivan imunološki nalaz kod bolesnika sa srednjom ili visokom kliničkom vjerovatnoćom zahtijeva potvrdu funkcionalnim testom kada god je to moguće. Kod bolesnika sa visokom kliničkom sumnjom ne preporučuje se odgađanje prekida primjene heparina i započinjanja alternativne antikoagulantne terapije do završetka laboratorijske obrade.

### Primjeri interpretacije laboratorijskih nalaza:

- **Nizak 4T skor + negativan imunološki test** → HIT je praktično isključen.
- **Srednji ili visok 4T skor + pozitivan imunološki test** → potrebno je potvrditi dijagnozu funkcionalnim testom kada je dostupan.
- **Visoka klinička sumnja na HIT** → odmah prekinuti primjenu heparina i započeti alternativnu antikoagulantnu terapiju, bez čekanja konačnih laboratorijskih rezultata.<sup>9</sup>

Tabela 5. Poređenje laboratorijskih metoda za dijagnostiku HIT-a

| Test                                                                                             | Šta dokazuje                | Osjetljivost                    | Specifičnost                    | Prednosti                           | Ograničenja                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
|  <b>ELISA</b>   | Anti-PF4/heparin antitijela | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ● ● ● | Umjerena<br>● ● ● ● ○ ○         | ✓ Dostupna, osjetljiva              | ⊖ Veći broj lažno pozitivnih  |
|  <b>CLIA</b>  | Anti-PF4/heparin antitijela | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ● ● ● | Visoka<br>● ● ● ● ● ○           | ✓ Brza, automatizovana              | ⊖ Manje dostupna              |
|  <b>PaGIA</b> | Anti-PF4/heparin antitijela | Visoka<br>● ● ● ● ● ○           | Umjerena<br>● ● ● ● ● ○         | ✓ Brz rezultat                      | ⊖ Manja specifičnost          |
|  <b>HIPA</b>  | Aktivacija trombocita       | Visoka<br>● ● ● ● ● ○           | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ●     | ✓ Ne koristi radioaktivni materijal | ⊖ Tehnički zahtjevna          |
|  <b>SRA</b>   | Aktivacija trombocita       | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ● ● ● | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ● ● ● | ✓ Zlatni standard                   | ⊖ Skupa i ograničeno dostupna |

Napomena: Osjetljivost i specifičnost su relativne i mogu varirati ovisno o metodologiji i laboratoriji.

<sup>9</sup> 1. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392.  
2 Pavord S, Hunt BJ, Horner D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Second edition. *Br J Haematol.* 2023.  
3 Greinacher A, Cuker A, Warkentin TE, et al. International recommendations for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2024.  
4 Warkentin TE. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* 2019.  
5. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373:252–261.

## 9.4. Prednosti i ograničenja laboratorijske dijagnostike

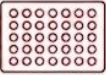
Laboratorijska dijagnostika predstavlja nezaobilazan dio potvrde heparinom izazvane trombocitopenije (HIT), ali nijedan laboratorijski test nema dovoljnu dijagnostičku vrijednost kada se koristi samostalno. Zbog toga se rezultati uvijek moraju tumačiti zajedno sa kliničkom procjenom vjerovatnoće bolesti, najčešće primjenom 4T skora.

Imunološki testovi odlikuju se visokom osjetljivošću i odličnom negativnom prediktivnom vrijednošću, zbog čega su pogodni za isključivanje HIT-a kod bolesnika sa niskom ili srednjom kliničkom vjerovatnoćom. Njihovo glavno ograničenje je niža specifičnost, jer pozitivan nalaz ne znači nužno da su prisutna funkcionalno aktivna antitijela niti potvrđuje postojanje klinički značajnog HIT-a.

Funkcionalni testovi imaju znatno veću specifičnost i predstavljaju referentne metode za potvrdu dijagnoze, ali su tehnički zahtjevniji, vremenski duže traju i dostupni su samo u specijalizovanim laboratorijama. Zbog toga njihova rutinska primjena nije moguća u svim zdravstvenim ustanovama.

Savremeni dijagnostički pristup zasniva se na racionalnoj kombinaciji kliničke procjene, imunoloških i funkcionalnih testova. Takav pristup omogućava pravovremeno postavljanje dijagnoze, izbjegavanje nepotrebnog liječenja bolesnika koji nemaju HIT i rano započinjanje odgovarajuće antikoagulantne terapije kod bolesnika sa potvrđenom bolešću.

**Tabela 6. Poređenje laboratorijskih metoda za dijagnostiku HIT-a**

| Test                                                                                                | Šta dokazuje                | Osjetljivost                    | Specifičnost                    | Prednosti                           | Ograničenja                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| <b>ELISA</b><br> | Anti-PF4/heparin antitijela | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ● ● ● | Umjerena<br>● ● ● ● ○ ○         | ✓ Dostupna, osjetljiva              | ⊖ Veći broj lažno pozitivnih  |
| <b>CLIA</b><br>  | Anti-PF4/heparin antitijela | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ● ● ● | Visoka<br>● ● ● ● ● ○           | ✓ Brza, automatizovana              | ⊖ Manje dostupna              |
| <b>PaGIA</b><br> | Anti-PF4/heparin antitijela | Visoka<br>● ● ● ● ● ○           | Umjerena<br>● ● ● ● ○ ○         | ✓ Brz rezultat                      | ⊖ Manja specifičnost          |
| <b>HIPA</b><br>  | Aktivacija trombocita       | Visoka<br>● ● ● ● ● ○           | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ● ● ● | ✓ Ne koristi radioaktivni materijal | ⊖ Tehnički zahtjevnija        |
| <b>SRA</b><br>   | Aktivacija trombocita       | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ● ● ● | Veoma visoka<br>● ● ● ● ● ● ● ● | ✓ Zlatni standard                   | ⊖ Skupa i ograničeno dostupna |

*Napomena: Osjetljivost i specifičnost su relativne i mogu varirati ovisno o metodologiji i laboratoriji.*

## 10. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Trombocitopenija je čest nalaz kod hospitalizovanih bolesnika i može biti posljedica različitih bolesti, stanja ili terapijskih postupaka. Zbog toga se dijagnoza heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) ne smije postavljati isključivo na osnovu pada broja trombocita, već zahtijeva integraciju kliničke slike, vremena nastanka trombocitopenije, prisustva tromboze, prethodne izloženosti heparinu i rezultata laboratorijskih testova.

Najvažnije diferencijalno-dijagnostičke mogućnosti uključuju sepsu, diseminovanu intravaskularnu koagulaciju (DIK), imunološku trombocitopeniju (ITP), trombotičku trombocitopeničnu purpuru (TTP), lijekovima izazvanu trombocitopeniju i pseudotrombocitopeniju. Kod kritično oboljelih bolesnika dijagnostiku dodatno mogu otežati trombocitopenija povezana sa ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (ECMO), hemodijalizom, masivnim transfuzijama, velikim hirurškim zahvatima ili istovremenom primjenom više lijekova koji mogu uzrokovati pad broja trombocita.

Za razliku od većine navedenih stanja, HIT karakteriše jasna vremenska povezanost sa primjenom heparina, pad broja trombocita za  $\geq 50\%$  u odnosu na početnu vrijednost i izražena sklonost razvoju arterijskih i venskih tromboza, dok su spontana krvarenja rijetka. Posebnu pažnju treba obratiti na razvoj novonastale tromboze uprkos antikoagulantnoj terapiji, što predstavlja karakterističnu kliničku odliku HIT-a.

Primjena 4T skora, uz odgovarajuću laboratorijsku dijagnostiku i procjenu alternativnih uzroka trombocitopenije, omogućava pouzdano razlikovanje HIT-a od drugih uzroka smanjenog broja trombocita i pravovremeno započinjanje odgovarajućeg liječenja.<sup>10</sup>

---

<sup>10</sup> 2. Greinacher A, Cuker A, Warkentin TE, et al. International recommendations for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2024.

**Tabela 7. Diferencijalna dijagnoza HIT-a**

| Bolest                                                                                                   | Trombocitopenija      | Tromboza                | Krvarenje    | Karakteristični nalazi                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------|
| HIT                     | Umjerena              | <b>Veoma česta</b>      | Rijetko      | Anti-PF4/heparin antitijela, vremenska povezanost sa heparinom |
| Sepsa                   | <b>Česta</b>          | Moguća                  | Moguće       | Povišen CRP/PCT, infekcija                                     |
| DIK                     | <b>Izražena</b>       | <b>Da</b>               | <b>Da</b>    | Produžen PT/aPTT, nizak fibrinogen                             |
| ITP                     | <b>Veoma izražena</b> | Rijetko                 | <b>Često</b> | Mukokutana krvarenja                                           |
| TTP                     | <b>Izražena</b>       | <b>Mikroangiopatija</b> | Moguće       | Šistociti, nizak ADAMTS13                                      |
| Pseudotrombocitopenija  | Lažna                 | Ne                      | Ne           | Agregati trombocita u EDTA uzorku                              |

## 11. LIJEČENJE

Liječenje heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) treba započeti odmah po postavljanju osnovane kliničke sumnje, bez čekanja konačne laboratorijske potvrde. Osnovni cilj je prekinuti imunološku aktivaciju trombocita i spriječiti nastanak novih tromboembolijskih komplikacija.

Prvi terapijski korak je **trenutni prekid svih preparata koji sadrže heparin**, uključujući nefrakcionisani heparin (UFH), niskomolekularne heparine (LMWH) i heparin za ispiranje katetera. Nakon toga potrebno je odmah započeti **alternativnu antikoagulantnu terapiju**, jer rizik od tromboze ostaje visok i nakon prekida heparina.

Savremene smjernice preporučuju primjenu **argatrobana, bivalirudina, fondaparinuksa** ili **direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAC)**, pri čemu izbor lijeka zavisi od kliničkog stanja bolesnika, funkcije bubrega i jetre te potrebe za invazivnim procedurama.

**Tabela 8. Uobičajeni i alternativni antikoagulansi u liječenju HIT-a**

| LIJEK                                                                                                     | MEHANIZAM DJELOVANJA          | PRIMJENA                                                                                          | PREDNOSTI                                                                                                                                  | OGRANIČENJA                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>ARGATROBAN</b>    | Direktni inhibitor trombina   |  i.v. infuzija   |  Kratko djelovanje, primjena kod bubrežne insuficijencije |  Praćenje aPTT, metabolizam u jetri                  |
| <br><b>BIVALIRUDIN</b>   | Direktni inhibitor trombina   |  i.v. infuzija   |  Pogodan za kardiohirurgiju i PCI                         |  Veća cijena                                         |
| <br><b>FONDAPARINUKS</b> | Inhibitor faktora Xa          |  s.c. (potkožno) |  Jednostavna primjena, bez rutinskog monitoringa          |  Kontraindikovano kod teške bubrežne insuficijencije |
| <br><b>RIVAROKSABAN</b>  | Direktni inhibitor faktora Xa |  p.o. (pralno)   |  Oralna primjena, bez rutinskog monitoringa               |  Oprez kod bubrežne insuficijencije                  |
| <br><b>APIKSABAN</b>     | Direktni inhibitor faktora Xa |  p.o. (oralno)   |  Dobar sigurnosni profil                                  |  Ograničeni podaci u pojedinim populacijama          |

*\*Izbor antikoagulanasa ovisi o kliničkom stanju bolesnika i drugim faktorima.*

**Varfarin** se ne smije uvoditi u akutnoj fazi HIT-a zbog povećanog rizika od tromboze i nekroze kože. Može se primijeniti tek nakon oporavka broja trombocita uz prethodno započetu alternativnu antikoagulantnu terapiju. Rutinska transfuzija trombocita se ne preporučuje, osim kod životno ugrožavajućeg krvarenja ili hitnog operativnog zahvata.

Trajanje liječenja zavisi od prisustva tromboze. Kod HIT-a bez tromboze antikoagulantna terapija obično traje **oko četiri sedmice**, dok se kod HIT-a praćenog trombozom preporučuje liječenje **najmanje tri mjeseca**. Tokom terapije potrebno je pratiti broj trombocita, znake novih tromboembolijskih komplikacija i laboratorijske parametre u skladu sa primijenjenim lijekom.

## 12. POSEBNE KLINIČKE SITUACIJE

Dijagnostika i liječenje heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) mogu biti otežani kod pojedinih grupa bolesnika zbog prisustva drugih uzroka trombocitopenije i potrebe za kontinuiranom antikoagulantnom terapijom. U ovim situacijama preporučuje se individualizovan pristup u skladu sa savremenim međunarodnim smjernicama.

- **Kardiohirurgija** – prolazna trombocitopenija i anti-PF4/heparin antitijela česti su nakon operacije, pa se dijagnoza postavlja kombinacijom kliničke procjene i laboratorijskih testova.
- **ECMO i hemodijaliza** – zbog česte trombocitopenije dijagnoza HIT-a može biti otežana, a kod potvrđene bolesti preporučuje se primjena alternativnih antikoagulanasa.

- **Trudnoća** – HIT je rijedak, a liječenje zahtijeva individualni pristup u saradnji sa hematologom i ginekologom.
- **Maligne bolesti i COVID-19** – trombocitopenija je često multifaktorijalna, zbog čega je neophodna pažljiva diferencijalna dijagnostika i primjena standardnog dijagnostičkog algoritma za HIT.

### 13. PRAĆENJE BOLESNIKA

Praćenje bolesnika sa HIT-om podrazumijeva redovnu kontrolu broja trombocita, praćenje eventualnih novih tromboembolijskih komplikacija i procjenu bezbjednosti antikoagulantne terapije. Oporavak broja trombocita najčešće započinje nekoliko dana nakon prekida heparina, dok se normalizacija očekuje u roku od 7–10 dana. Trajanje antikoagulantne terapije određuje se u skladu sa prisustvom tromboze i individualnim rizikom od krvarenja.

### 14. PROGNOZA

Prognoza HIT-a značajno je poboljšana zahvaljujući ranom prepoznavanju bolesti i pravovremenom uvođenju alternativne antikoagulantne terapije. U većine bolesnika dolazi do oporavka broja trombocita u roku od 7–10 dana. Neliječeni HIT nosi visok rizik tromboembolijskih komplikacija i smrtnost od približno 10–20%.

### 15. BUDUĆE PERSPEKTIVE

Savremena istraživanja usmjerena su na razvoj bržih i specifičnijih dijagnostičkih metoda te novih antikoagulantnih lijekova. Posebnu pažnju privlače automatizovani imunološki testovi, novi funkcionalni testovi i sve veća primjena direktnih oralnih antikoagulanasa u odabranih bolesnika.<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> 1. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392. 2. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Second edition. *Br J Haematol.* 2023. 3. Greinacher A, Cuker A, Warkentin TE, et al. International recommendations for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2024.

## **16. ZAKLJUČAK**

Heparinom izazvana trombocitopenija predstavlja ozbiljnu imunološki posredovanu komplikaciju terapije heparinom koja je povezana sa visokim rizikom arterijskih i venskih tromboza. Pravovremena procjena kliničke vjerojatnoće primjenom 4T skora, odgovarajuća laboratorijska potvrda i hitan prekid terapije heparinom uz uvođenje alternativnog antikoagulansa ključni su za uspješno liječenje. Primjena savremenih međunarodnih smjernica omogućava ranije prepoznavanje bolesti i značajno poboljšava ishod liječenja.

## LITERATURA:

1. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392.
2. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. Second edition. *Br J Haematol.* 2023.
3. Greinacher A, Cuker A, Warkentin TE, et al. International recommendations for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2024;22:15–39.
4. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(3):252–261.
5. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol.* 2023;203(1):45–60.
6. Warkentin TE. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(Suppl 1):15–25.
7. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):759–765.
8. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017;129(21):2864–2872.
9. Cines DB, Bussel JB. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Blood.* 2017;130(7):835–841.
10. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(5):1581–1590.
11. Greinacher A, Selleng S, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care and cardiac surgery patients. *Semin Thromb Hemost.* 2024;50(2):145–158.
12. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2018;132(12):1235–1243.
13. Cuker A, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate.* Waltham (MA): UpToDate Inc.; ažurirano 2025.
14. Cuker A, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia: Management. *UpToDate.* Waltham (MA): UpToDate Inc.; ažurirano 2025.
15. Greinacher A, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. U: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Anastasi J, Weitz JI, Salama ME, urednici. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
16. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, urednici. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 21st ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022.
17. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.