

# Antikoagülanların Tam Kan Sayımına Etkisi: EDTA'ya Bağlı Psödotrombositopeni

## *Effect of Anticoagulants on Complete Blood Count: EDTA-Dependent Thrombocytopenia*

Didem Barlak Keti\* Sabahattin Muhtaroglu\* Nihat Kalay\*\*

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 11 Mayıs 2015

**Kabul Tarihi:** 31 Ağustos 2015

### ÖZET

Bu olgu, EDTA'ya bağlı psödotrombositopeninin (EDTA-PTP ) trombosit düşüklüğünün olası nedenlerinden biri olarak dikkate alınması gerektiğini vurgulamak ve farklı antikoagülanların tam kan sayımı (CBC) parametrelerine etkisini değerlendirmek için sunulmuştur. Psödotrombositopeni düşünülen hastanın; K2-EDTA, sodyum sitrat ve lityum heparinli örneklerinden, CBC ve periferik yayma yapıldı. EDTA'lı kanda trombosit sayısı zamanla azalırken, sitrat ve heparinli örneklerde referans aralık içinde kaldı. EDTA'lı örneklerden yapılan periferik yaymada trombosit kümelerinin olduğu görüldü. Hastanın farklı antikoagülan içeren örnekleri karşılaştırıldığında; trombosit, lökosit sayısı ve trombosit indeksleri dışında belirgin bir değişiklik yoktu. Psödotrombositopeni varlığında EDTA-PTP akla gelmelidir. Bu vakalarda sitratlı kanda tekrarlanan lökosit, eritrosit, trombosit sayısı, platekrit, hemoglobin ve hematokrit değerleri için dilüsyon faktörü dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** trombositopeni; edetic asid; sitrik asid.

### ABSTRACT

This case is presented to emphasize the EDTA-dependent PTP (pseudothrombocytopenia) that should be considered as a possible cause of low platelet count and evaluate the effect of different anticoagulants on complete blood count (CBC). The CBC and blood smears, of the patient who was been thought to have pseudothrombocytopenia, were performed in blood samples with EDTA, sodium citrate and lithium heparin. The platelet counts obtained from blood samples containing EDTA decreased over time. However, platelet counts in blood samples containing citrate and heparin were within the reference range. Platelet clumps were found in the blood smears from blood samples containing EDTA. There was no apparent change except platelet, leukocyte counts and platelet indices. EDTA-dependent PTP should be considered in the presence of pseudothrombocytopenia. In such cases, dilution factor should be considered for leukocyte, erythrocyte, platelet counts, platecrit, hemoglobin and hematocrit values repeated in blood samples with citrate.

**Key words:** Thrombocytopenia; edetic acid; citric acid.

## GİRİŞ

Psödotrombositopeni (PTP), in vitro trombosit kümelenmesinin neden olduğu hatalı düşük trombosit sayımıyla sonuçlanan bir laboratuvar bulgusudur (1). En yaygın formunu etilendiamintetraasetik asite bağlı PTP (EDTA-PTP) olarak oluşturur (2) ve görölme sıklığının % 0.1 olduğu tahmin edilmektedir. Sodyum sitrat, heparin gibi diğer antikoagülanlarla ilişkili PTP daha nadirdir (3,4).

Fizyopatolojisi tam anlamıyla bilinmemekle beraber; EDTA'nın, kalsiyum iyonlarını bağlarken trombosit membranında bulunan glikoprotein IIb-IIIa molekülüyle etkileşerek, glikoprotein IIb epitopunu açığa çıkardığı (5,6) ve bu epitopa karşı otoantikora sahip kişilerde, trombositlerin kümelenmesine neden olduğu ileri sürölmektedir (3,7). Trombosit kümeleri büyüklüklerinden dolayı otomatik kan sayım cihazlarında trombosit olarak sayılmadıklarından, olduğundan daha düşük değerler raporlanmaktadır (8).

Rutin laboratuvar pratiğinde sık görölme de EDTA-PTP vakalarıyla karşılaşılabilir. Bu olgu; girişimsel yaklaşımların ertelenmemesi, hastaların gereksiz ileri tetkik ve uygun olmayan tedavilerle karşı karşıya kalmaması için, düşük trombosit sayımının olası nedenlerinden biri olarak EDTA-PTP'nin her zaman dikkate alınması ve gerçek trombositopeniden ayırt edilmesi gerektiğini vurgulamak; ayrıca bu olgu üzerinden farklı antikoagülanların tam kan sayımı (CBC) parametrelerine etkisini değerlendirmek amacıyla sunuldu.

## OLGU SUNUMU

Nefes darlığı şikayetiyle başvuran 31 yaşındaki erkek hasta, kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği tanısıyla kardiyoloji servisine yatırıldı. Transtorasik ekokardiyografide sol ventriköl hipertrofisi, sol ventriköl sistolik disfonksiyon ve sol ventriköl duvar hareket bozukluğu belirlendi. Biyopsi planlanan hastanın,

trombosit sayısının  $48 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; gün içinde ve ertesi gün tekrarlanan sayımlarda sırasıyla  $37 \times 10^3/\mu\text{L}$  ile  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$  olduğunun görölmesi üzerine biyopsi ertelendi. Anamnez ve fizik muayene bulgusunun trombosit sayısıyla uyumsuz olması nedeniyle EDTA-PTP'den şüphelenilen hastanın, sitratlı kan örneğinde trombosit sayısının  $191 \times 10^3/\mu\text{L}$  olduğu belirlendi.

Eř zamanlı olarak alınan farklı antikoagülanlı örneklerden, CBC ve periferik yayma yapılarak EDTA-PTP tanısının doğrulanması amaçlandı. Hastadan  $\text{K}_2$ -EDTA, sodyum sitrat ve lityum heparin içeren tüplere uygun şekilde alınan kanların, antikoagülanla karışması sağlanır sağlanmaz; hemen (0.dakika), oda sıcaklığında 60 ve 120 dakika inkübasyonu takiben CBC tekrarlandı ve periferik yayma yapıldı. Periferik yayma için Giemsa boyası kullanıldı. EDTA'lı tüpe alınan kanda 60. dakikada trombosit sayısında önemli oranda azalma olduğu gözlenirken, diğer antikoagülanları içeren örneklerde trombosit sayılarının referans aralık ( $130-400 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) içinde kaldığı belirlendi (şekil 1). Sodyum sitratlı örneğin trombosit değerleri 1.1 dilüsyon faktörü (2.43 mL kan + 0.27 mL sitrat) ile çarpılarak verildi.

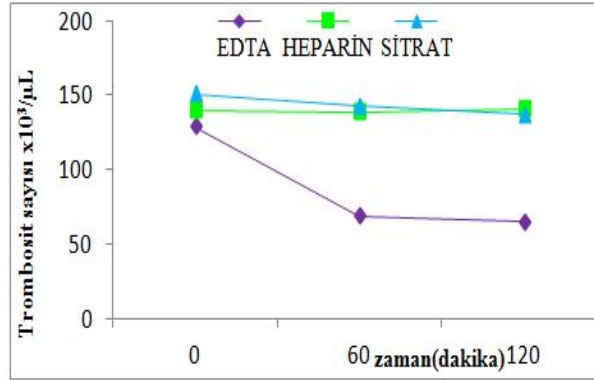
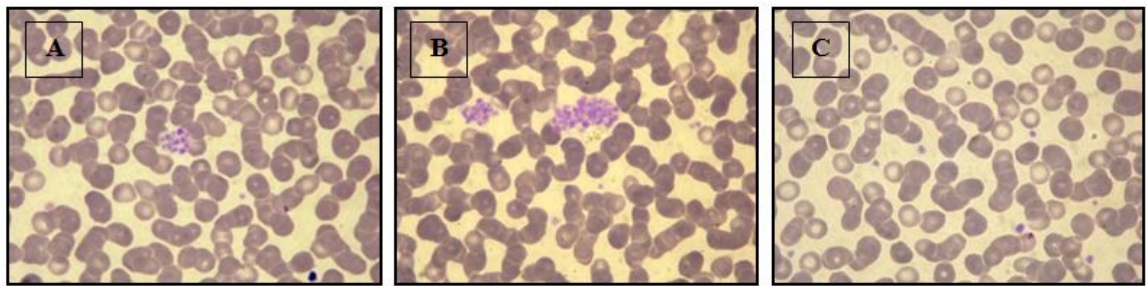
EDTA'lı tüpe alınarak hemen laboratuvara ulaştırılan (0.dakika) kandan yapılan periferik yaymada az sayıda görölen trombosit kümelerinin (şekil 2A), 60 dakika bekleyen kanda çok daha yoğun olduğu izlendi (şekil 2B). Sodyum sitratlı kandan yapılan yaymada ise trombositlerin küme oluşturmadığı göröldü (şekil 2C). Hastaya mevcut bulgular ışığında EDTA-PTP tanısı konuldu.

Hastanın farklı antikoagülan içeren kan örneklerinden yapılan CBC sonuçları, 60 dakika bekleyen EDTA'lı kanla karşılaştırıldığında; lökosit, trombosit sayısı ve trombosit indeksleri (MPV, PCT) dişındaki diğer parametrelerde belirgin bir değerlik olmadığı göröldü (Tablo 1).

**Tablo 1.** EDTA-PTP'li bir hastada farklı antikoagülan içeren kan örneklerinde CBC sonuçları

	K <sub>2</sub> -EDTA'lı kan		Sodyum sitratlı kan		Lityum heparinli kan	
	0	60.dakika	0	60.dakika	0	60.dakika
WBC (x10 <sup>5</sup> /μL)	5.74	7.12	5.0 (5.5)*	4.93 (5.42)*	5.32	5.10
RBC (x10 <sup>6</sup> /μL)	5.92	5.92	5.31(5.84)*	5.36 (5.89)*	5.85	5.87
Hb (g/dL)	17.5	17.1	15.5 (17)*	15.6 (17.1)*	17.1	17.3
Htc (%)	53	52.4	47.2 (51.9)*	47.3 (52)*	51.5	51.6
MCV (fL)	89.4	88.5	88.9	88.2	88.1	87.8
MCH (pg)	29.5	28.8	29.2	29.1	29.3	29.5
MCHC (g/dL)	33	32.6	32.8	32.9	33.2	33.6
RDW %	13.6	13.7	13.4	13.5	13.5	13.7
MPV (fL)	9.7	10.4	9.7	9.8	10	10.1
PCT %	0.13	0.07	0.13 (0.15)*	0.13 (0.14)*	0.14	0.14
PLT (x10 <sup>3</sup> /μL)	129	69	137 (151)*	130 (143)*	140	139

\*WBC, lökosit; RBC, eritrosit; PLT, platelet sayısı; Hb, hemoglobün; Htc, Hematokrit ve PCT, platekrit değerleri için dilüsyon faktörü olan 1.1 ile çarpılarak düzeltilme yapıldı.

**Şekil 1.** EDTA, sodyum sitrat ve heparinli kanda 0, 60 ve 120 dakika sonra trombosit sayıları**Şekil 2.** A Bekletilmeden; B 60 dakika bekletildikten sonra EDTA'lı; C 120 dakika sonra sitratlı kandan yapılan yayma

## TARTIŞMA

EDTA-PTP, normal kişilerde oluşabileceği gibi farklı hastalıkların seyrinde de gözlenebilmektedir (9). Psödötrombositopeni kanama riskini artırmaz ve trombosit transfüzyonu gerektirmez (10). Ancak akla gelmedi-

ğinde splenektomiye kadar gidebilen gereksiz girişimlere ve transfüzyonlara neden olabilir (11,12). Bu olguda etyolojii belirlemek üzere planlanan biyopsi, trombosit düşüklüğü nedeniyle ertelenmiş; ancak akla EDTA-PTP gelmesi üzerine hasta bu açıdan değerlendirilmiştir.

Tanı için sık kullanılan yöntem EDTA'lı kandan yapılan periferik yaymada patolojik kümelenmeyi tespit etmektir. Heparin ya da sitrat kullanılarak yapılan yaymalarda aglutine olmamış trombositler izlenir, ancak vakaların az bir kısmında bu antikoagülanlarla da patolojik kümelenme görülebilmektedir. EDTA ile diğer antikoagülanlı kanlar arasında trombosit sayımında farklılık olması tanıda yardımcıdır (13,14). Bu olguda da sitrat ve heparinli kanda inkübasyon sonrası tekrarlanan sayımlarda trombosit sayısının, EDTA'lı kana göre daha yüksek olduğu görüldü. Küme yapmış trombositler otomatize kan sayım cihazlarında trombosit olarak algılanmaz ve çoğu kez lökosit olarak sayılırlar. Böylece yanlış yüksek lökosit sonuçlarıyla karşılaşılabılır. Analiz sistemlerinde trombosit kümelenmesini yansıtan uyarıların aktif hale getirilmesi yarar sağlayabilir.

Sonuç olarak; kliniği trombosit düşüklüğüyle uyumsuz hastalarda, EDTA-PTP mutlaka dışlanması gereken olası nedenler arasında yer almalıdır. Bu vakalarda EDTA'lı kandan çalışılan lökosit sayısı ve trombosit indeksleri dikkate alınmamalıdır. Lityum heparinli ve sitratlı örneklerde CBC analiziyle gerçek trombosit sayısı elde edilmekle birlikte; lityum heparinli kana ait sonuçların olduğu gibi, sodyum sitratlı kandan çalışılan MCV, MCH, MCHC, MPV, RDW değerlerinin aynen; lökosit, eritrosit, trombosit sayısı, platekrit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ise dilüsyon faktörüyle düzeltme yapılarak verilmesi uygundur.

#### KAYNAKLAR

1. Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Hematol* 1991; 36(3): 195-201.
2. Payne BA, Pierre RV. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984; 59(2): 123-5.
3. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, Dannhauser D, Lazzaro AR, Girolami A. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies

against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb-IIIa. *J Clin Pathol* 1994; 47(7): 625-30.

4. Mori M, Kudo H, Yoshitake S, Ito K, Shinguu C, Noguchi T. Transient EDTA dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26(2): 218-20.
5. Said SM, Hahn J, Schleyer E, Müller M, Fiedler GM, Buerke M, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(2): 61-9.
6. Van der Meer W, Allebes W, Simon A, Van Berkel Y, de Keijzer MH. Pseudothrombocytopenia: a report of a new method to count platelets in a patient with EDTA-and temperature-independent antibodies of the IgM type. *Eur J Haematol* 2002; 69(4): 243-7.
7. Fiorin F, Steffan A, Pradella P, Bizzaro N, Potenza R, De Angelis V. IgG platelet antibodies in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia bind to platelet membrane glycoprotein IIb. *Am J Clin Pathol* 1998;110(2):178-83.
8. Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. *Int Lab Hematol* 2007; 29(1): 4-20.
9. Allerheiligen D, Houston R, Vermedahl B. EDTA-induced pseudothrombocytopenia. *J Am Board Fam Pract* 1996; 9(3): 212-4.
10. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol* 1995; 50(2): 103-9.
11. Yamada EJ, Souto AF, de Souza Eda E, Nunes CA, Dias CP. Pseudothrombocytopenia in a patient undergoing splenectomy of an accessory spleen: case report. *Rev Bras Anestesiol* 2008; 58(5): 488-91.
12. Lau LG, Chng WJ, Liu TC. Transfusion medicine illustrated. Unnecessary transfusions due to pseudothrombocytopenia. *Transfusion* 2004; 44(6): 801.
13. Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ, Cabot CF, Mascelli MA, Harrington RA, et al. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1): 75-83.
14. Zhou Z, Wu X, Deng W, Li J, Luo W. Amikacin can be added to blood to reduce the fall in platelet count. *Am J Clin Pathol* 2011; 136(4): 646-52.

---

#### Yazışma adresi:

Didem Barlak Ketı

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri

E-mail: dbarlakketi@erciyes.edu.tr

---