

Koroner arter bypass greft cerrahisi sonrası oluşan psödotrombositopeni ve literatürün gözden geçirilmesi

Mustafa Büyükkateş, Elif Coşkun

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Zonguldak

Ani başlayan göğüs ağrısı şikayeti olması üzerine hastanemize sevki yapılan 53 yaşındaki erkek hastanın, elektif yapılan koroner anjiyografisinde koroner arter hastalığı tespit edildi. Preoperatif laboratuvar bulguları normal saptanan hastaya standart aorto-atriyal kanülasyonla sağlanan kardiopulmoner bypass eşliğinde dört damar bypass operasyonu yapılarak sorunsuz yoğun bakıma alındı. Operasyon sonrası rutin tam kan sayımı EDTA'lı tüplere alınarak gerçekleştirilen hastanın trombosit sayısı $41 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak tespit edildi. Postoperatif dönemde trombosit süspansiyonları replasmanlarına rağmen laboratuvar tetkiklerinde agresif trombositopeni tablosu devam etti. Hematoloji bölümü ile konsülte edilen hastaya yapılan periferik yaymada yeterli trombosit kümeleri olduğunun görülmesi, öyküsünde kanama sorunu olmaması ve kanama pıhtılaşma testlerinin normal olması üzerine hastaya EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni tanısı konuldu. Sunumumuzda nadir olarak gözlenebilen gereksiz tetkik ve tedavi yapılmasına neden olarak mortalite ve morbiditeyi artırabilen postoperatif psödotrombositopeni olgusunu sunuyoruz.

Anahtar sözcükler: Psödotrombositopeni, koroner bypass operasyonu, EDTA duyarlılığı

Pseudothrombocytopenia following coronary artery bypass grafting operation and the review of the related literature

A fifty three years old male patient with a complaint of acute onset chest pain was referred to our medical center and was found to have coronary artery disease in coronary angiography. Having normal preoperative laboratory findings, the patient was taken to the intensive care unit after performing a noncomplicated quadruple coronary bypass grafting operation following the institution of cardiopulmonary bypass through standard aorto-atrial cannulation. The platelet count using EDTA coated tube was found to be $41 \times 10^3 / \text{mm}^3$ following the operation. The serial platelet counts revealed a persistent thrombocytopenia despite the aggressive treatment with platelet suspension. As the patient's history lacked any clotting disorders along with normal postoperative peripheral smear findings and bleeding/clotting time values, the patient was diagnosed as an EDTA-dependent pseudothrombocytopenia following hematology consultation. In our presentation, we discuss the postoperative EDTA-dependent pseudothrombocytopenia as a rare disorder which may cause mortality, morbidity along with unnecessary laboratory testing and treatment.

Keywords: Pseudothrombocytopenia, coronary bypass grafting operation, EDTA sensitivity

Giriş

Trombositopeni trombosit üretim bozukluğu ya da trombosit yıkımına bağlı olarak oluşabilmektedir. Nadiren rastlanan psödotrombositopeni ise olgumuzdaki gibi EDTA'lı veya sodyum sitrat içeren tüplerle kanın temasında in vitro olarak trombosit agregasyonuna sebep olarak oluşabilir. Diğer gerçek ya da gerçek olmayan trombositopeni sebepleri ile karışarak ayırıcı tanıda ileri tetkik yapılmasına neden olabilir. Yapay şekilde bulunan bu düşük trombosit sayısı gereksiz trombosit transfüzyonuna sebep olarak morbiditeyi artırabilir. Kanama zamanı için yapılan testlerin cerrahi prosedürler ile ilişkili hemorajiyi tahmin

Yazışma Adresi:

Mustafa Büyükkateş
Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı, Zonguldak

E-posta: mustafabuyukates@yahoo.com

etmede yetersiz olmasının yanında diğer yandan Tromboelastografi, kardiyak cerrahi sonrası gelişen hemoraji tahmini ve platelet fonksiyonlarını yansıtabilir (1). Herhangi bir kanama sorunu oluşturmayan bu fenomen klinik önem arz edip gerçek tanının gecikmesine, gereksiz tahlil ve tetkik yapılmasına sebebiyet verebilmektedir.

Olgu

53 yaşında erkek hasta, ani başlayan omuz ağrısının göğsüne yayılması ve öksürük şikayeti ile bir dış merkeze başvurmuş. Yapılan tahlil ve tetkikler sonucunda Non-ST MI tanısı ile takip ve tedavi uygulanan hasta elektif koroner anjiyografi (KAG) için hastanemize sevk edilmiş. Aile öyküsü bulunan hastanın özgeçmişinde sigara 1 paket/gün 30 yıldır içtiği ve hiperlipidemi olduğu öğrenildi. Telemekardiyogramı normal olan hastanın elektrokardiyogramında: V4-V5 derivasyonunda ST depresyonu mevcuttu. Yapılan fizik muayene değerlendirmesinde vital bulguları

TA:110/70mm Hg nabız:98/dak bulundu. Solunum sisteminde dinlemekle bilateral ral ve ronküs dışında başka patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar değerlerinde trombosit sayısı da normal ($210 \times 10^3/\text{mm}^3$) olmak üzere herhangi bir patolojik bulgu yoktu. Ekokardiyografik değerlendirmede hafif azalmış sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonu, LV segmenter duvar hareket bozukluğu, 1° triküspit yetmezliği, pulmoner arter basıncı 32 mmHg saptanan hastaya elektif KAG yapıldı. KAG sonucuna göre dört damarda koroner arter hastalığı tespit edilen hastaya standart aorta-atriyal kanülasyonla sağlanan CPB ile dört damar by-pass operasyonu yapıldı. Postoperatif yapılan rutin laboratuvar tetkiklerinde trombositopeni ($41.000/\text{mm}^3$) olduğu gözlemlendi. Postoperatif 2.günde trombosit sayısının $9.000/\text{mm}^3$ kadar düştüğü gözlemlendi. Hastaya 4 ünite trombosit süspansiyonu replasmanına rağmen trombosit sayısı giderek azalmaya devam etti. Hematoloji bölümüne konsülte edilen hastada anemi parametreleri ve antinükleer antikor, D-Dimer, fibrinojen, periferik yayma çalışıldı. Periferik yayma sonucunda etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) duyarlılığı olduğu tespit edildi. EDTA'sız tüple gönderilen kanda trombosit sayısı $468.000/\text{mm}^3$ saptandı. Herhangi bir tedavi gerektirmeyen bu durum karşısında hasta sorunsuz şekilde 7.gün taburcu edildi.

Tartışma

Trombositlerin dolaşımdaki sayısı $150.000-450.000/\text{mm}^3$ civarındadır. Trombosit sayısı sınırın altına düştüğünde kanamaya yatkınlık durumu oluşur (2). Bu yüzden trombosit sayı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi operasyon planlanan her hastada olduğu gibi mortalite ve morbiditenin önlenmesinde büyük önem arz eder. Trombositlerin sayılarının düşük olmadığı halde sayıldığında düşük bulunması ancak hastanın peteşi, ekimoz ya da kanama gibi semptomlarının bulunmaması durumlarında psödotrombositopeniden şüphe edilerek ayırıcı tanıya gidilmelidir (2).

Psödotrombositopeni tanısı iki antikoagulan madde ile yapılan trombosit sayımının farklı sonuç vermesi (en azından aralarında %20'lik farklılık olması), antikoagulan içeren kanla yapılan periferik yaymada trombosit kümelerinin gözlenmesi, antikoagulan içermeyen kan örnekleriyle yapılan periferik yaymada ise normal trombosit sayılarının saptanması ve hastanın asemptomatik olması ile konur (3). Literatürde genel hastane popülasyonunda psödotrombositopeni sıklığı % 0.1 olarak belirtilmektedir. Ancak Silvestri ve ark. izole trombositopenisi olan hastalarda EDTA'ya bağımlı psödotrombositopeniyi %15 oranında raporlamışlardır (4).

Tam kan örneği alındığında kullanılan tüp içinde antikoagulan olarak EDTA (en sık), sitrat, asid-sitrat, dekstroz, oksalat ve heparin kullanılabilir. Periferik yayma ince-

lemesinde trombosit kümeleşmesine neden olan sebep antikoagulan bağımlı trombosit aglütinineri ile oluşur (2). Bu manifesto ilk olarak Shreiner ve Bell tarafından 1973'de tanımlanmıştır (5). Devam eden yıllarda literatürde EDTA'ya bağımlı ya da bağımsız trombositopeni türleri tanımlanmıştır (6).

Psödotrombositopenideki trombosit kümeleşmesine neden olan ve en sık kullanılan antikoagulan EDTA'dır. Trombositlerin kümeleşme aktiviteleri hastaların çoğunda 37°C altındaki ısılarda artar, 22°C ve 4°C de maksimum düzeydedir. Psödotrombositopeniye yol açma mekanizması tam olarak netleşmemekle beraber glikoprotein IIb/IIIa kompleksinin EDTA varlığında antikorlar tarafından tanındığına dair bir hipotez ileri sürülmüştür. İn vitro şartlarda trombositler antikoagulanlı kanlarda trombosit üzerindeki bir GPIIb/IIIa kompleksini tanıyan çeşitli immünglobulinlerle bağlanarak kümeleşmesine platelet agregasyonuna neden olurlar. EDTA bu kompleksden kalsiyumun ayrılmasına ve GPIIb üzerinde yeni epitoplara oluşmasına sebep olur (2). Bu durum klinisyenlerin karşısına tam kan sayımında yalancı trombositopeni tablosu ile çıkar.

Koroner arter bypass greft cerrahisi sonrası gelişebilecek trombositopeni varlığında bahsi geçen psödotrombositopeni durumu heparin ilişkili trombositopeni (HIT) ile karışabilir. HIT; heparininin plazmadaki trombositlere yüksek affinite ile direkt bağlanarak tromboz ve trombositopeni oluşumuna neden olması durumudur (2). Sistemik veya lokal olarak verilen heparin dolaşımdaki trombosit faktör-4'e (Platelet Factor-4 [PF-4]) bağlanır ve heparin/PF-4 kompleksine karşı immünglobulin-G (IgG) yanıtı gelişmesine neden olur. Oluşan IgG/heparin/PF-4 kompleksi ise trombositlerin yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanarak trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonuna yol açar. Heparin/PF-4 antikorları açık kalp cerrahisi sonrasında %50 hastada saptanabilirken, trombositopeni ve HIT tablosu %1-3 oranında gelişmektedir (7). HIT; heparinin kesilmesi ile düzelebileceği gibi trombosit sayısında hafif düşüşten ciddi tromboz ve dissemine intravasküler koagülasyon oluşumuna kadar farklı tablolar ile karşımıza çıkabilir (2).

İki klinik durum ve diğer trombositopeniler arasında ayırıcı tanı yapılması fonksiyonel ölçümler ya da antijen ölçümleri ile sağlanabilir (2). Fonksiyonel ve antijen ölçümleri yanında tromboelastografi, kardiyak cerrahi sonrası gelişen hemoraji tahmini ve platelet fonksiyonlarını yansıtır (1). Yine basit ve kolay yöntem olan farklı tüplere alınarak kıyaslanan tam kan sayımı ile eş zamanlı yapılan periferik yayma ile mümkün olabilmektedir.

Sonuç olarak ameliyat sonrası trombosit sayısı düşüklüğü nadir gözlenen bir durum olan psödotrombositopeni tablosu olarak karşımıza çıkabilir. Cerrahi öncesi dikkatli

alınan anamnez ve yapılan detaylı fizik muayene ile değerlendirilmesi faydalı olabilmektedir. Periferik yaymada trombosit kümelerinin görülmesi ve pıhtılaşma testlerinin normal olması psödotrombositopeniyi akla getirmelidir. Ameliyat öncesi dönemde kardiyolojik girişim yapılması aşamasında, kalp cerrahisi operasyonunda ve sonrasında uygulanabilen heparin ve benzeri medikal tedaviler ile HIT oluşarak olgumuzdaki gibi psödotrombositopeni tablosunu taklit edebilir. Psödotrombositopeni ayırıcı tanısı yapılırken EDTA bağımlı psödotrombositopeni tablosunda da akılda tutulması gereken bir fenomendir. Yine bu yanıltıcı tablo ile postoperatif karşılaşıldığında klinisyeni gereksiz trombosit süspansiyonu replasmanına iterek postoperatif erken dönemde iyatrojenik sebeple greft trombozuna yatkınlık oluşturarak morbidite ve mortaliteyi etkileyebilmektedir.

Kaynaklar

1. Wilkes NJ, Smith NA, Mallett SV. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia in a patient presenting for coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 2000;84:640-2.
2. Büyükkeçeci F. Erişkinlerde trombositopeni. *Türk Hematoloji Derneği-Temel Hemostaz Tromboz Kursu*, 8 Eylül 2007, İzmir.
3. Haberal İ, Akyıldız M, Aksoy T, Zorman Y, Ertürk E, Zengin M. Psödotrombositopenili bir hastada kardiyopulmoner destek altında koroner bypass cerrahisi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;19:261-3.
4. Silvestri F, Virgolini L, Savignano C, Zaja F, Velisig M, Baccarini M. Incidence and diagnosis of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a consecutive outpatient population referred for isolated thrombocytopenia. *Vox Sang* 1995;68:35-9.
5. Shreiner DP, Bell WR. Pseudothrombocytopenia: Manifestation of a new type of platelet agglutinin. *Blood* 1973;42:541-9.
6. Nair SK, Shah R, Petko M, Keogh BE. Pseudothrombocytopenia in cardiac surgical practice. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:565-6.
7. Gülmen Ş, Kiriş İ, Ceylan G.B, Okutan H, Kuralay E. Koroner arter bypass ameliyatı sonrası heparinin indüklediği trombositopeni. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;19:429-31.