

## Laporan Kasus : Pseudotrombositopenia pada Pasien Pre-Operasi

Jullyanny Waty Wijaya, Monica Adisuhanto, Gregorio Gavriel Singgih

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Atmajaya,  
 Jakarta, Indonesia  
 Alamat Korespondensi: [jullyanny.waty@atmajaya.ac.id](mailto:jullyanny.waty@atmajaya.ac.id)

### Abstrak

Pseudotrombositopenia didefinisikan sebagai jumlah hitung trombosit rendah palsu yang terukur oleh faktor alat analisis hematologi. Diketahui EDTA-dependent pseudotrombositopenia merupakan salah satu penyebab trombositopenia dengan prevalensi 0,1-2%. Pseudotrombositopenia yang tidak terdiagnosis dapat menyebabkan kesalahan dalam keputusan klinis. Laporan kasus ini disusun agar dapat meningkatkan kewaspadaan dalam mendiagnosis pseudotrombositopenia. Laki-laki 56 tahun melakukan pemeriksaan pre-operasi dan didapatkan adanya trombositopenia dengan jumlah trombosit 16.000/uL tanpa ditemukan adanya kelainan pada parameter koagulasi lainnya dan tidak terdapat adanya perdarahan aktif. Pada pemeriksaan morfologi darah ditemukan banyak *platelet clumping*. Dokter menduga adanya EDTA-dependent pseudotrombositopenia lalu melakukan pengambilan sampel darah kembali satu hari kemudian dengan menggunakan antikoagulan natrium sitrat. Sampel darah tersebut diperiksa dengan mesin hematologi Sysmex XN-550 dan didapatkan jumlah trombosit yaitu 112.000/uL. Bila dijumpai kondisi jumlah trombosit rendah / trombositopenia tanpa ada tanda klinis perdarahan yang jelas, maka perlu dipertimbangkan adanya EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Pemeriksaan morfologi darah tepi dan pengulangan darah lengkap menggunakan sampel darah dengan antikoagulan lainnya, yaitu natrium sitrat menjadi salah satu metode dalam menegakkan adanya EDTA-dependent pseudothrombocytopenia.

**Kata Kunci:** EDTA, hitung trombosit, trombositopenia

### *A Case Report: Pseudothrombocytopenia in Pre-operative Patient*

#### Abstract

*Pseudothrombocytopenia is defined as false low platelet count measured by a hematology analyzer. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia is one of the causes of pseudothrombocytopenia with a prevalence of 0,1-2%. Misdiagnosing pseudothrombocytopenia can cause misjudgment in clinical choices. This case report aims to increase awareness of pseudothrombocytopenia. A 56-year-old male underwent a pre-operative testing for surgery. Laboratory results showed thrombocytopenia with a low platelet count (16.000/uL). Blood smear examination was conducted for platelet count confirmation and massive platelet clumping was found. The doctor suspected EDTA-dependent pseudothrombocytopenia and collected a new blood sample using sodium citrate as anticoagulant. The blood sample was processed with the hematology analyzer Sysmex XN-550 and the platelet count was elevated to 112.000/uL. In a condition where low platelet count is found without clinical manifestation of bleeding, EDTA-dependent pseudothrombocytopenia should be considered. Blood smear examination and re-testing with sodium citrate anticoagulant can be used to confirm this condition.*

**Keywords:** EDTA, platelet count, thrombocytopenia

#### Pendahuluan

Pseudotrombositopenia didefinisikan sebagai jumlah hitung trombosit rendah palsu yang disebabkan oleh faktor alat analisis hematologi.<sup>1</sup> *Ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA)-

*dependent* pseudotrombositopenia merupakan salah satu penyebab pseudotrombositopenia dengan prevalensi 0,1-2%.<sup>2</sup> Pseudotrombositopenia yang tidak terdiagnosis dapat menyebabkan kesalahan dalam keputusan klinis.

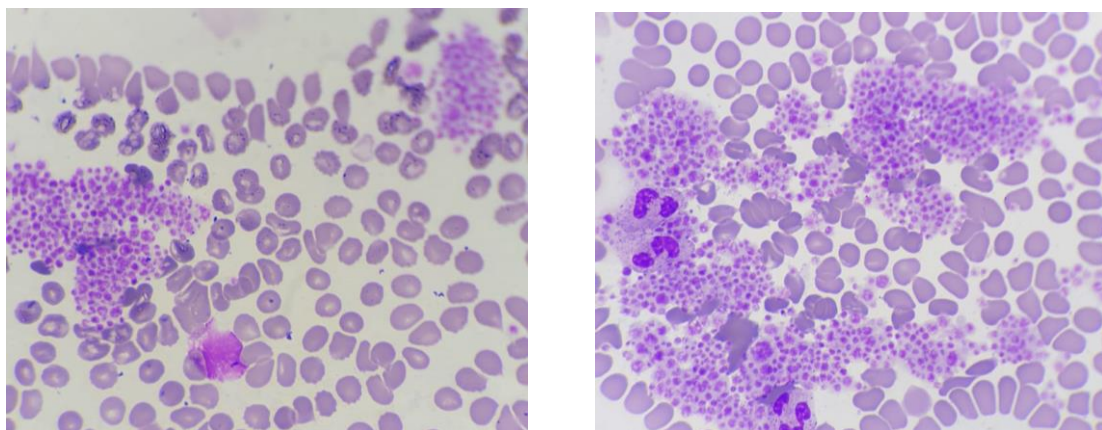
#### How to Cite :

Singgih, G. G., Wijaya, J. W., Adisuhanto, M. Laporan Kasus : Pseudotrombositopenia pada Pasien Pre-Operasi. J Kdoct Meditek, 2023; 29(1), 49-54. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2550/version/2554> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdokmeditek.v29i1.2550>

## Laporan Kasus

Pasien laki-laki, usia 56 tahun, datang ke IGD dengan deformitas jari akibat kecelakaan motor, didiagnosis dengan dislokasi terbuka *digiti* satu *manus sinistra*, direncanakan untuk debridemen dan perbaikan ligament dan kapsul sendi. Pasien memiliki riwayat trombositopenia 3 tahun lalu saat menjalani perawatan untuk *Gallstone pancreatitis*. Hasil pemeriksaan darah lengkap pre-operasi saat ini menunjukkan adanya trombositopenia (jumlah trombosit 16.000/uL) dengan sampel darah EDTA. Sehingga menyebabkan ditundanya operasi selama 24 jam Parameter pemeriksaan lainnya dalam batas normal dengan hemoglobin 14,9 g/dL, hematokrit 42,8 %, eritrosit  $4,26 \times 10^6$ /uL, leukosit  $6,72 \times 10^3$ /uL dengan hitung jenis 0/1/72/19/8, RDW 11,6 %, MCV 89 fL, MCH 31 pg, dan MCHC 34,8 g/dL (Tabel. 1) Pasien menyangkal adanya keluhan perdarahan spontan selain dari luka akibat

kecelakaan. Riwayat keluarga terkait perdarahan juga disangkal. Pemeriksaan darah lengkap menggunakan alat hematologi otomatis Sysmex XN-550. Pemeriksaan morfologi darah tepi (MDT) dilakukan untuk konfirmasi jumlah trombosit dan didapatkan adanya *platelet clumping* (Gambar 1) sehingga menyebabkan mesin hematologi tidak bisa mengukur jumlah trombosit yang sebenarnya sehingga dikeluarkan hasil trombositopenia. Ditemukan *platelet clumping* pada MDT dapat disebabkan oleh EDTA-dependent *pseudothrombocytopenia*. Oleh karena itu, dilakukan pemeriksaan darah lengkap kembali sehari setelahnya dengan mengambil sampel darah vena menggunakan *vacutainer* berisi antikoagulan natrium sitrat. Sampel darah natrium sitrat diperiksa dengan alat *hematologic* yang sama (Sysmex XN-550), lalu didapatkan perubahan jumlah trombosit dari sebelumnya 16.000/uL menjadi 112.000/uL.



Gambar 1. Platelet *clumping* pada MDT

Tabel 1. Tabel perbandingan hasil laboratorium EDTA dengan natrium sitrat

| Parameter    | EDTA (10/6/2021)  | Sitrat (11/6/2021) | Satuan            |
|--------------|---|--------------------|-------------------|
| Hemoglobin   | 14,9  | 14,4               | g/dL              |
| Hematokrit   | 42,8  | 40,8               | %                 |
| Leukosit     | 6,72  | 7,10               | $\times 10^3$ /uL |
| Eritrosit    | 4,81  | 4,68               | $\times 10^6$ /uL |
| Trombosit    | 8   | 112,2              | $\times 10^3$ /uL |
| Hitung Jenis | 0-1-72-19-8   |                    |                   |
| RDW          | 11,6  | 11,5               | %                 |
| MCV          | 89  | 87,1               | fL                |
| MCH          | 31  | 30,8               | pg                |
| MCHC         | 34,8  | 35,3               | %                 |
| MDT          | Eritrosit : normokrom-normositik, <i>macro-ovalocyte</i> 1+<br>Leukosit : kesan jumlah dan morfologi normal<br>Trombosit : kesan jumlah sangat menurun, <i>platelet clumping</i> 3+ |                    |                   |

## Pembahasan

Trombosit memiliki peran penting dalam proses hemostasis, thrombosis, dan juga membantu dalam mempertahankan integritas endotel vaskular, memperbaiki cedera vaskular dan membantu dalam respons imun. Trombosit atau *platelet* merupakan sebuah sel yang berasal dari garis megakariosit. Megakarioblas akan menjadi promegakariosit, kemudian menjadi granular megakariosit, dan menjadi megakariosit matur. Megakariosit matur inilah yang kemudian akan melepaskan sitoplasmanya yang menjadi trombosit. Trombosit bekerja dengan menempel pada dinding yang rusak dan melepaskan mediator serta enzim yang menyebabkan proses koagulasi, vasokonstriksi, dan agregasi trombosit lainnya sehingga menjadi sumbatan trombosit primer (*primary platelet plug*). Trombosit juga menjadi komponen inti dalam penggumpalan darah yang diperkuat dengan adanya fibrin. Jumlah rata-rata trombosit adalah  $150-400 \times 10^3/\mu\text{L}$ , dan akan menurun setelah usia 60 tahun.<sup>3,4</sup>

Salah satu komponen pemeriksaan preoperasi adalah penilaian terhadap fungsi hemostasis primer dengan menghitung jumlah trombosit untuk menilai risiko perdarahan. Persiapan trombosit konsentrat dipersiapkan pada pasien yang akan menjalani operasi besar dengan jumlah trombosit  $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$  atau kasus tertentu seperti operasi bedah saraf dengan jumlah trombosit  $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Pemeriksaan laboratorium lainnya yang dilakukan meliputi darah lengkap dan fungsi trombosit. Fungsi trombosit dapat dinilai dengan waktu perdarahan dan pemeriksaan invitro dengan *platelet function analyzer* (PFA).<sup>3</sup>

Trombositopenia didefinisikan sebagai jumlah hitung trombosit dibawah  $140-150 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Penyebab terjadinya trombositopenia antara lain seperti infeksi terutama malaria, HIV, dan virus lainnya, keganasan, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), anemia aplastik, *immune thrombocytopenic purpura* (ITP) atau pada kondisi yang lebih lanjut seperti pasien dengan *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO).<sup>4</sup> Penggunaan obat-obatan tertentu seperti rifampicin, heparin, sulfonamid, dan diuretik tiazid juga dapat menekan produksi trombosit.<sup>5</sup> Namun, selain etiologi di atas dapat terjadi trombositopenia diakibatkan oleh proses pre-analitik dari pemeriksaan sampel darah dan peranan sistem imun pasien yaitu EDTA-dependent *pseudothrombocytopenia* yang merupakan suatu diagnosis laboratorium dengan insidensi 0,1-2% dengan predominasi jenis kelamin perempuan

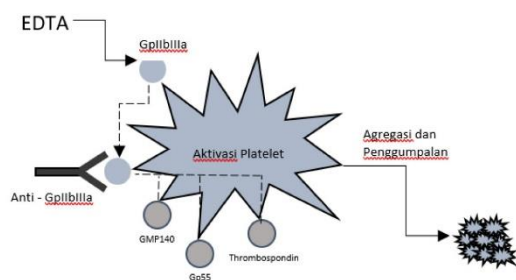
dibanding laki laki dengan ratio 1 : 1,8.<sup>2,6</sup> Mengetahui penyebab trombositopenia penting dalam perjalanan tata laksana pasien. Etiologi pseudotrombositopenia yang tidak teridentifikasi dengan jelas dapat menyebabkan kesalahan dalam pengambilan keputusan klinis pada berbagai skenario klinik, seperti:

1. Dilakukanya pemeriksaan lanjutan yang tidak diperlukan (pemeriksaan D-dimer, agregasi trombosit, PT, aPTT, akibat dicurigainya kondisi hiperkoagulabilitas, dsb.)
2. Pemberian transfusi trombosit yang tidak sesuai indikasi
3. Pemberian kortikosteroid (karena dicurigai sebagai *idiopathic thrombocytopenic purpura* (ITP))
4. Penghentian pengobatan (seperti heparin dan kortikosteroid) akibat salah menilai risiko perdarahan
5. Pada presentasi kasus di atas dapat menyebabkan ditundanya operasi.<sup>7</sup>

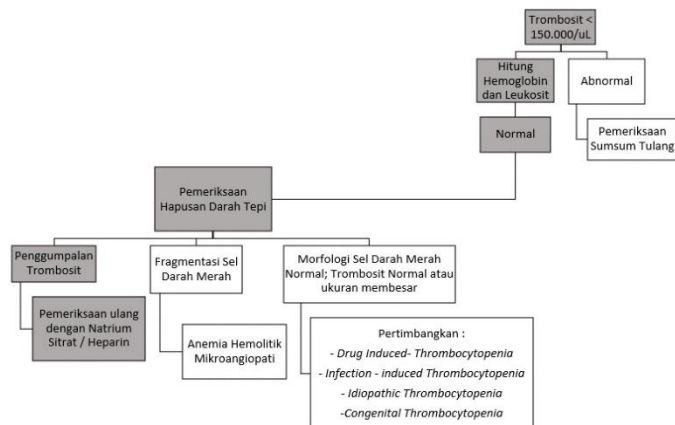
*Platelet clumping* dapat terjadi secara fisiologis karena trombosit akan teragregasi apabila teraktivasi. Penggunaan antikoagulan EDTA pada sampel darah berfungsi untuk mencegah terbentuknya bekuan darah. Terkadang penggunaan antikoagulan EDTA akan memicu terjadinya *platelet clumping* sehingga menghindari jumlah trombosit akan terhitung lebih pada alat analisis hematologi. Antikoagulan EDTA bekerja dengan mengikat kalsium secara ireversibel. Depleksi kalsium yang terjadi pada proses tersebut menyebabkan terjadinya perubahan muatan elektron pada membran fosfolipid sel trombosit sehingga terjadi proses agregasi yang termediasi oleh autoantibodi yang bereaksi silang dengan reseptor glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa).<sup>7</sup> Menurut sebuah penelitian autoantibodi yang berbentuk imunoglobulin G (IgG) atau IgM terhadap *epitope* tersembunyi dari GPIIb/IIIa ini tidak signifikan secara *in vivo*, *epitope* tersembunyi baru akan terbuka / terekspos apabila terjadi perubahan muatan elektron. Hal ini dikonfirmasi karena kondisi tersebut tidak didapatkan pada pasien dengan Glazmann's trombositopenia yang secara genetik memiliki kelainan pada struktur GPIIb/IIIa.<sup>8</sup> Selain akibat faktor autoantibodi, faktor kimiawi dan mekanik juga berperan secara *in vitro* dalam membentuk *platelet clumping*.<sup>9</sup>

Pendekatan diagnosis terhadap pseudotrombositopenia perlu dilakukan apabila ditemukan hasil pemeriksaan jumlah trombosit

yang rendah tanpa atau dengan riwayat trombositopenia sebelumnya dan tanpa tanda klinis yang jelas seperti perdarahan spontan, *petechiae*, purpura, epistaksis, atau kondisi mengancam nyawa seperti perdarahan intrakranial, perdarahan traktus gastrointestinal, atau perdarahan saluran kemih.<sup>11</sup> Jika secara klinis ditemukan adanya tanda-tanda di atas maka dapat dipikirkan adanya penyebab trombositopenia primer/organik. Algoritma pendekatan trombositopenia dapat dilihat pada Gambar 3.



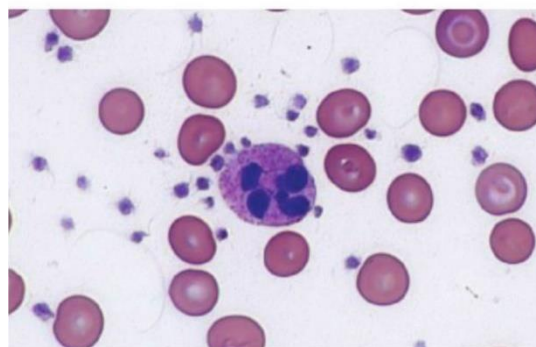
Gambar 2. Patogenesis EDTA-dependent pseudotrombocytopenia<sup>10</sup>



Gambar 3. Algoritma pendekatan trombositopenia<sup>12</sup>

Diagnosis banding yang memberikan gambaran morfologi darah tepi yang mirip adalah penyakit *von-Willebrand* tipe 2 (*vWD* tipe 2), tetapi secara klinis *vWD* tipe 2 memberikan gejala perdarahan mukokutan seperti (epistaksis, ekimosis, menoragia, dan perdarahan gastrointestinal).<sup>13</sup> Pada morfologi darah tepi *vWD* tipe 2 memberikan gambaran *platelet clumping*, namun, proses ini terjadi secara *in vivo* berbeda pada EDTA-dependent pseudothrombocytopenia di mana proses tersebut terjadi secara *in vitro*.<sup>14</sup> Pemeriksaan morfologi darah tepi

pseudotrombositopenia dapat memberikan gambaran seperti kumpulan anggur (*grapelike cluster*) atau adanya trombosit satelit (Gambar 4). Temuan trombosit satelit memiliki rerata 1 temuan setiap 12.000 pemeriksaan hitung darah.<sup>15</sup> Gambaran ini dapat terbentuk akibat penempelan platelet pada leukosit polimorfonuklear yang memberikan gambaran seperti *rossete*.<sup>16</sup>



Gambar 4 Trombosit satelit<sup>3</sup>

Beberapa pencegahan dan teknik eksklusi EDTA-dependent pseudothrombocytopenia yang dapat digunakan adalah memastikan pengambilan sampel darah sesuai dengan prosedur, menggunakan antikoagulan natrium sitrat, apabila pemeriksaan hapusan darah tepi masih memberikan gambaran *platelet clumping* maka dapat dilakukan pengambilan sampel kembali menggunakan antikoagulan heparin, dan jika tidak memungkinkan dapat diambil dengan ammonium oksalat dan hitung dengan hemositometer secara manual. Kemudian hasil dilaporkan apabila tetap ditemukan gambaran gumpalan.<sup>14</sup> Cara lainnya yang dapat dilakukan antara lain menghangatkan sampel darah sampai 37°C, memberikan kanamisin pada sampel dengan antikoagulan EDTA, menggunakan antikoagulan lain seperti sodium florida dan CTAD (*citrate, theophylline, adenosine, dipridamole*) dan melakukan pemeriksaan secara cepat setelah pengambilan sampel.<sup>14</sup> Pada sebuah laporan kasus di mana terdapat pseudotrombositopenia oleh karena antikoagulan multiple (EDTA, sitrat, heparin, dan sodium fluoride) maka antikoagulan yang dapat digunakan adalah magnesium sulfat.<sup>17,18,19</sup> Menurut sebuah penelitian di Brazil, penggunaan vortex dengan kecepatan 3000 rpm selama 2 menit dapat menyebabkan disolusi dari agregasi platelet yang terjadi.<sup>20</sup>

## Simpulan

Pemeriksaan pre-operasi penting dilakukan untuk memprediksi risiko perdarahan, salah satunya dengan mengetahui jumlah trombosit. Jika ditemukan jumlah trombosit rendah / trombositopenia tanpa ada tanda klinis perdarahan yang jelas maka perlu dipertimbangkan kemungkinan adanya *EDTA-dependent pseudothrombocytopenia*. Kasus trombositopenia dapat dicurigai sebagai *EDTA-dependent pseudothrombocytopenia* jika ditemukan banyak platelet clumping pada sediaan morfologi darah tepi dengan jumlah hitung trombosit rendah dari hasil pemeriksaan alat analisis hematologi. Jumlah hitung trombosit biasanya akan meningkat jika dilakukan pengukuran jumlah trombosit menggunakan sampel darah dengan antikoagulan sitrat pada alat analisis hematologi. Pemeriksaan morfologi darah tepi, pengulangan darah lengkap menggunakan sampel darah dengan antikoagulan lainnya (natrium sitrat) dan menghitung trombosit secara manual adalah metode yang bisa dilakukan untuk mendiagnosis *EDTA-dependent pseudothrombocytopenia*. Diagnosis *EDTA-dependent pseudothrombocytopenia* pada temuan trombositopenia akan menghindarkan pasien dari risiko transfusi trombosit yang tidak diperlukan dan penanganan medis yang tidak sesuai.

## Daftar Pustaka

1. Shabnam I. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) – dependent pseudothrombocytopenia: a case report. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 5]; Available from: [http://jcd.r.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=10&page=FL03&issn=0973-709x&id=5019](http://jcd.r.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=10&page=FL03&issn=0973-709x&id=5019)
2. Deng J, Chen Y, Zhang S, Li L, Shi Q, Liu M, et al. Mindray SF-Cube technology: an effective way for correcting platelet count in individuals with EDTA dependent pseudo thrombocytopenia. *Clin Chim Acta*. 2020;502:99–101.
3. McKenzie S, Piwowar KL, Williams L. *Clinical laboratory hematology*. Fourth edition. Amerika. Pearson, 2020.p.775-85
4. World Health Organization. Educational modules on clinical use of blood [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350246>
5. Mehta AB, Gomez K. *Clinical haematology*. 2nd ed. London. Taylor & Francis, 2018. p.80
6. Shaikh A, Rizwan D, Talpur RA, Jiskani SA. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) - induced pseudothrombocytopenia -a routine challenge. 2020. [cited 2022 Apr 15]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/350457594\\_Ethylenediaminetetraacetic\\_Acid\\_EDTA\\_-Induced\\_Pseudothrombocytopenia\\_-\\_A\\_Routine\\_Challenge](https://www.researchgate.net/publication/350457594_Ethylenediaminetetraacetic_Acid_EDTA_-Induced_Pseudothrombocytopenia_-_A_Routine_Challenge)
7. Schuff-Werner P, Mansour J, Gropp A. Pseudo-thrombocytopenia (PTCP). A challenge in the daily laboratory routine? *J Lab Med*. 2020;44(5):295–304.
8. Kharel H, Pokhrel NB, Pant SR, Shrestha S, Agrawal B. Surgical delay due to ethylenediaminetetraacetic acid-induced pseudothrombocytopenia. *Cureus* [Internet]. 2020 Jul 19 [cited 2022 Apr 19];12(7). Available from: <https://www.cureus.com/articles/35806-surgical-delay-due-to-ethylenediaminetetraacetic-acid-induced-pseudothrombocytopenia>
9. Bahri R, Aznag MA, Khayati S, Elfarssani F, Eddyb S, Yahyaoui H, et al. Pseudothrombocytopenia: automate-blood smear confrontation. *Int J Recent Innov Med Clin Res*. 2021;3(1):21–9.
10. Lippi G, Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Apr 15];50(8). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2012-0081/html>
11. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia. *Hämostaseologie*. 2019;39(03):238–49.
12. Konkle B. Disorder of platelets and vessel wall. In: Longo D, Fauci A, Kasper D. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2018. p.824
13. Tassetto A, Castaman G. How i treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood*. 2015;125(6):907–14.
14. Tan GC, Stalling M, Dennis G, Nunez M, Kahwash SB. Pseudothrombocytopenia due to platelet clumping: a case report and brief review of the literature. *Case Rep Hematol*. 2016;2016:e3036476.

15. Lardinois B, Favresse J, Chatelain B, Lippi G, Mullier F. Pseudothrombocytopenia—a review on causes, occurrence and clinical implications. *J Clin Med*. 2021;10(4):594.
16. Bhar VS, Singh R. Platelet satellitism: unusual cause of spurious thrombocytopenia. *J Hematop*. 2019;12(3):171–2.
17. Fang CH, Chien YL, Yang LM, Lu WJ, Lin MF. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *Formos J Surg*. 2015;48(3):107–9.
18. Kovacs F, Varga M, Pataki Z, Rigo E. Pseudothrombocytopenia with multiple anticoagulant sample collection tubes. *Interv Med Appl Sci*. 2016 ;8(4):181–3.
19. Scavone M, Bossi E, Podda GM, Cattaneo M. MgSO<sub>4</sub> anticoagulant prevents pseudothrombocytopenia by preserving the integrity of the platelet GPIIb-IIIa complex. *Br J Haematol*. 2021;192(6):e144–8.
20. Prates RF, Viana RC, Oliveira MV, Souza CL. Pseudothrombocytopenia: incidence and strategy for resolution in clinical laboratory. *J Bras Patol E Med Lab*. 2017;53:382–7.