

PNÖMONİ TEDAVİSİNİN İZLENMESİNDE YENİ BİR TEST

Dr. Kemal BALCI*, Dr. Ali ÖZKURT*, Dr. Mehmet GÖK*, Dr. Adil ZAMANI*,
Dr. Faruk ÖZER*, Dr. Mahmut BAYKAN**

* S.Ü.T.F.Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Pnömoninin klinik seyrinin izlenmesinde ve şifanın belirlenmesinde plazma fibrinojen seviyesi (PFL) ile yaklaşık olarak uyumlu olan pratik bir slide testin (ST) ne derecede güvenilir olabileceği 18 bakteriyel pnömonili hastada ve 18 sağlıklı kontrol grubunda araştırıldı. Sonuçlar lökosit sayımının, periferik yaymada nötrofil yüzdesinin (PY), eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) ve PFL tayininin sonuçları ile karşılaştırıldı. Bu beş hematolojik testin hepsi de tedavi sonunda (15. gün) tedavi öncesi değerlere göre belirgin bir düşme gösterdiğinden pnömoninin iyileşmesinin göstergesi olabileceği sonucuna varıldı. Ancak lökosit sayısı ve ESR'de tedavi öncesi ile tedavinin 5. ve 10. günlerinin sonlarındaki değerlerin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşılık ST, PY ve PFL değerleri tedavi süresince derece derece azalarak hastalığın iyileşmesi ile beraber normale veya normale çok yakın seviyelere düştü. Sonuç olarak bunlar arasında ST'in ve PY'nin ucuzluğu ve kolaylığı nedeni ile pnömoni tedavisinin takibinde daha uygun testler olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Pnömoni, slide test.

SUMMARY

A New Test In The Follow -up Of The Treatment Of Pneumonia.

The reliability in the clinical follow - up of progress and recovery from pneumonia of a practical slide test (ST) that is approximately parallel to the plasma fibrinogen level (PFL) has been investigated in a group of 18 patients with bacterial pneumonia and 18 healthy subjects considered as a control group. Test results were compared with white blood cell (WBC) count, WBC differential count, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and PFL. It was concluded that since at the end of the treatment (15. day) all five of these hematologic tests showed marked declines compared to pre-treatment levels, they could be accepted as indicators of the cure of pneumonia. However, no significant differences were observed between pre-treatment levels of WBC count and ESR and the corresponding levels measured at the end of the 5. and 10. days of the treatment period. In contrast, ST, WBC differential count and PFL values dropped consistently throughout the treatment and returned either to normal or nearly normal levels upon recovery. We conclude that among these tests ST and WBC differential count were better suited to the treatment of bacterial pneumonia because of their low cost and ease in application.

Key Words: Pneumonia, slide test.

GİRİŞ

Pnömonili hastalarda etken mikroorganizmanın saptanabilmesi, uygun tedavinin düzenlenebilmesi için gereklidir. Bunun için kültür metodlarının ve serolojik testlerin yanında hematolojik testlerle kabaca

fakat hızlı bir etyolojik tanı elde etmek isteği de birçok araştırmaya konu olmuştur (1-6). Bu amaçlarla en çok kullanılan testler lökosit sayısı, ESR, PY ve CRP dir. Bunların hepsi de akut faz cevabının göstergeleridir (7-9). Bu testler tanı amacıyla yanında

Haberleşme Adresi: Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÖK, S.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA.

pnömoni gibi enfeksiyon hastalıklarının tedavilerinin takibinde de kullanılmıştır (7,10,11).

Akut faz cevabının izlenmesinde kullanılan bu testlerin bir kısmının uygulanması imkanlarının kısıtlı olduğu yerlerde ve bazı şartlarda kolay olmayabilir. Ayrıca ayaktan tedavi edilen vakalarda daha pratik testlere de ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu amaçlara uygun olan ve bazı hastalık durumlarının ilk ayırımını yapabilen basit bir ST'in (2) toplumdan kazanılmış pnömonilerin tedavilerinin izlenmesinde ve şifanın gösterilmesinde öteki akut faz reaktanları gibi kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaya değer bulduk.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Temmuz 1993- Haziran 1994 tarihleri arasında S.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Kliniğine kazanılmış pnömoni tanısıyla yatarak tedavi edilen 18 hasta ile 18 kişilik sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. Hasta yaşları 17-52 (ort. 46.5) arasında olup 10'u erkek, 8'i kadındı. Kontrol grubunun yaşları da 18-65 (ort. 45.17) arasında olup bunların 11'i kadın, 7'si erkekti.

Bakteriyel pnömoni tanısı semptomlar, fizik muayene bulguları, hematolojik laboratuvar testleri ile radyolojik incelemeler birleştirilerek kondu. Mikrobiyolojik tanı için balgamın Gram'la boyanmasından ve kültüründen yararlanıldı. Hasta seçiminde henüz tedaviye başlanmamış veya en fazla tedavinin ilk 24 saati içinde olmak şartı arandı. Pnömoniyeye refakat eden bir hastalığı olanlar çalışmadan çıkarıldı. Anamnez ve fizik muayenenin ardından şu işlemler uygulandı:

1- Aşağıda belirtilen hematolojik testler için aynı anda kan alındı ve bunlar 4 saat içinde değerlendirildi.

a) PFL, Fibri-Prest (Diagnostica Stago, Fransa) Clauss yöntemine göre değerlendirildi (12).

b) ST aşağıda tarif edilen yöntemle yapıldı.

c) ESR- lökosit sayımı ve PY mutad usullerine göre yapıldı.

2- Göğüs filmi alındı.

3- Madde 1 ve 2'deki tetkikler klinik ve rad-

yolojik kriterlere göre hastaların iyileştiğine karar verilmeye kadar haftada iki kez tekrarlandı. Değerlendirmeye tedavinin başında ve bitiminde (15. gün) yapılanlar yanında haftada iki defa yapılan tetkiklerden her bir hastanın tedavisinin 5. ve 10. günlerinin sonuna tekabül edenler veya buna en yakın olanlar alındı.

Kontrol grubunu teşkil eden 18 kişide de hematolojik tetkikler aynı yöntemlerle yalnızca bir defa yapıldı.

Hasta grubunda hematolojik testlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası (15. gün) değerleri ile tedavinin 5. ve 10. günlerinin sonundaki değerleri arasındaki ilişkiler paired- t testi ile incelendi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler ile kontrol grubundaki değerler arasındaki ilişki de unpaired-t testi ile karşılaştırıldı.

SLİDE TESTİN UYGULANMASI (2)

1- Reaktifler:

Reaktifler -A: Eosin-Y'nin distile sudaki %1'lik solusyonudur.

Reaktifler -B: 400 ml distile su içine, önce 2.25 gr glisin (glikokol), sonra 2.55 gr NaCl ve son olarak 1 gr CaCl₂(kalsiyum klorid anhidroz) konarak çözünmesi ve ardından 200 mgr sodyum azid eklenmesiyle hazırlanır.

2- Testin Yapılışı

Heparinize kan numunesinden 0.1 ml, ya da doğrudan doğruya parmaktan alınan bir damla kan lam üzerine damlatılır. Bunun üzerine damlalıkla bir damla Reaktif-A ilave edilir ve lansetin sırtı gibi künt uçlu bir cisimle karıştırılır. Bu karışımın üzerine bir damla Reaktif-B konarak tekrar karıştırılır. Lam üzerindeki karışım lam eğilmek suretiyle bir kaç defa ileri geri sallanır ve düz bir yüzey üzerine bırakılır. Yarımşar dakika ara ile toplam 2 dakikaya kadar bu son işlem tekrarlanır. Bu iki dakikalık süre içinde lam üzerinde küçük kırmızı presipitasyonların oluşup oluşmadığına bakılır.

3- Testin Değerlendirilmesi:

Lam üzerinde çıplak gözle görülebilen parçacık (presipitasyon) oluşmamışsa test sonucu menfi (-)

kabul edilir. Parçacıklar geç meydana geliyor ve yalnızca lamin yukarı kısmında beliriyorsa test sonucu bir müspettir (+). Göze çarpacak kadar büyük ve yaygın olarak meydana gelmişse iki müspettir (++)
Son olarak ilk 30 saniye içinde çok belirgin (kaba) ve yaygın parçacıklar oluşmuşsa üç müspet (+++) kabul edilir.

BULGULAR

Hasta grubunda hematolojik testlerin tedavisi öncesi ortalama değerleri şöyle idi: lökosit $12.290 \pm 6177 \text{ mm}^3$, periferik yaymada nötrofiller % 78.65 ± 6.7 , ESR $71.6 \pm 35.3 \text{ mm/saat}$, PFL $791.8 \pm 137.7 \text{ mg/dl}$ ve ST değeri 1'den 3 müspete kadar değişmek üzere 2.444 ± 0.616 müspet. Başlangıçta ST 1 hastada +, 8 hastada ++ ve 9 hastada da +++ idi. Buna karşılık kontrol grubundaki bireylerin birindeki müspetlik sonuc hariç ST sonucu menfi idi. (Ortalama 0.056 ± 0.236 müspetlik). Bu grupta diğer test sonuçlarının ortalaması da şöyle idi: Lökosit $6811 \pm 1912.7 \text{ (mm}^3\text{)}$, periferik yaymada nötrofiller % 63.3 ± 5.3 , ESR $14.2 \pm 11.2 \text{ mm/saat}$ ve PFL $343.6 \pm 92.1 \text{ mg/dL}$.

Hasta grubunun tedavi sonundaki hematolojik test sonuçları ortalaması lökositte $6833.3 \pm 1813.1 \text{ mm}^3$, periferik yaymada nötrofiller % 65.1 ± 7.5 , ESR'de $25.3 \pm 16.3 \text{ mm/saat}$ ve PFL 'de $408.8 \pm 61.9 \text{ mg/dl}$ olarak bulundu. ST bir vakadaki bir pozitiflik hariç hepsinde menfileşti (ortalama 0.056 ± 0.236 müspetlik) (Tablo 1).

18 hastanın 13'ünde balgamın Gram'la boyası ve kültürden faydalanılarak muhtemel patojen belirlendi (10'unda pnömokok, 2'sinde Gram pozitif koklar, 1'inde psödomonas). Diğer beşinde belirli bir idantifikasyon yapılamadı. Fakat fizik ve radyolojik bulgulara ve klinik seyre göre bakteriyel pnömoni olarak kabul edildi.

Hasta grubunda tedavi öncesi (TÖ) hematolojik test sonuçlarıyla tedavi sonundaki (TS) (15.gün) sonuçların karşılaştırılmasında hepsinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (lökosit için $p < 0.01$, PY için < 0.001 , ESR için $p < 0.001$, PFL için < 0.001 ve ST için $p < 0.00001$).

Bu testlerin pnömoni iyileşmesinin göstergesi olarak kullanılabilmesi için TÖ-TS kar-

şılaştırılmasında anlamlı fark bulunmasının yanında, TS değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılmasının istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması gerekmektedir. Sonuçlara bakılınca tedavi sonunda lökosit sayımının ve PY'nin tamamen normale döndüğü, ESR'nin ve PFL'nin birbirleriyle uyumlu şekilde (istatistiksel olarak az anlamlı) normal değerlerine çok yaklaştığı görüldü. ST'de lökosit sayısında ve PY'da olduğu gibi normale (sağlıklı insanlardaki sonuçlara) dönmüştür. Tedavi sonrası ile kontrollerin karşılaştırılması lökosit için $p > 0.05$, PY için $p > 0.05$, ESR ve PFL için $= 0.05$, ST için $p > 0.05$ bulunmuştur (Tablo 1).

Çalışmamızın amacı bu beş hematolojik testin ve bunlar arasında özellikle ST'nin pnömoni tedavisinin takibinde ne derecede güvenilir olduğu saptamaktır. Bu yüzden TÖ ve TS sonuçlarının karşılaştırılması yanında tedavinin 5. ve 10. günlerinin sonundaki sonuçlar da TÖ değerlerle karşılaştırıldı. Lökosit için TÖ-5. günün sonu $p > 0.05$, TÖ-10.günün sonu $p = 0.01$ idi. PY için aynı süre karşılaştırmaları sırası ile $p < 0.01$ ve $p < 0.001$, ESR için $p = 0.05$ ve $p = 0.01$, PFL için $p < 0.01$, ve $p < 0.0001$, ST için $p < 0.01$ ve $p < 0.0001$ bulundu.

TARTIŞMA

Enfeksiyon, inflamasyon ya da yaygın doku hasarının çeşitli şekilleriyle karşılaşmanın ardından gelen, hücresel, nörolojik, biokimyasal, endokrin ve diğer metabolik değişikliklere akut faz cevabı adı verilir ve bu cevabın göstergesi olarak bazı proteinlerin kan seviyesi defalarca artar. Bu proteinlerin arasında fibrinojen de bulunur. Fibrinojenin plazma yoğunluğu inflamasyonun başlangıcından itibaren 24-48 saatte artmakta ve bu yoğunluk inflamasyon yatıştığında yarı ömrü 4-6 gün olmak üzere ardı ardına düşüşler göstermektedir. PFL yükselmesi pek çok değişik sebeplerle meydana geldiğinden spesifik bir anlam taşımaz (13).

Tarayabildiğimiz kadarıyla İngilizce yayınlarda fibrinojenin plazma seviyesi ölçümünün pnömoninin klinik seyrinin takibinde kullanıldığına dair bir kayda rastlamadık. Yalnız, Preffer ve Rogers, hayvanlar üzerindeki deneylerde yapay akciğer hasarı oluşturulmasının ardından meydana gelen akut faz cevabı sırasında fibrinojenle birlikte seruloplazminin

Tablo 1. Verilerin İstatistiksel Ortalama ve SD Değerlerinin Birbirleri ile Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi 0. gün	Tedavinin 5. günü	Tedavinin 10. günü	Tedavi Sonu 15. gün	Kontrol	TÖ-5.gün 0-5.gün	TÖ-10.gün 0-10.gün	TÖ-TS 0-15.gün	TÖ-Kontrol 0.gün-K	TS-Kontrol 15.gün-K
Lökosit Sayısı	Ortalama=12290	Ortalama=8885	Ortalama=7595	Ortalama=6833	Ortalama=6811	P>0.05	p=0.01	P<0.01	P<0.01	P>0.05
(mm ³)	SD=6717.43	SD=3302	SD=2420	SD=1813	SD=1912.7					
PY'da	Ortalama=78.55	Ortalama=71.61	Ortalama=66.57	Ortalama=65.1	Ortalama=63.3	P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.01	P<0.05
Nötrofil %	SD= 6.7	SD=6.51	SD=7.36	SD=7.5	SD=5.3					
Sedimentasyon	Ortalama=71.6	Ortalama=62.5	Ortalama=43.3	Ortalama=25.3	Ortalama=14.2	p=0.05	p=0.01	p<0.01	p<0.001	p=0.05
(mm/Saat)	SD=35.3	SD=29.9	SD=25.7	SD=16.7	SD=11.2					
PFL	Ortalama=791.8	Ortalama=678	Ortalama=511	Ortalama=408.8	Ortalama=343.6	P=0.01	P<0.0001	P<0.001	P<0.001	P<0.0005
(mg/dl)	SD=137.7	SD=155	SD=132	SD=61.9	SD=92.1					
Slide Test	Ortalama=2.444	Ortalama=1.833	Ortalama=0.833	Ortalama=0.056	Ortalama=0.056	P<0.01	P<0.0001	P<0.00001	P<0.0001	P>0.0005
(0-1-2-3 müspet)	SD=0.616	SD=0.514	SD=0.514	SD=0.236	SD=0.236					

TÖ: Tedavi Öncesi

TS: Tedavi Sonrası

K: Kontrol

ve haptoglobulinin kandaki yoğunluklarının defalarca arttığını ve bu hasarın takibinde nötrofil sayısından daha güvenilir bir gösterge olduğunu bildirdiler (14).

Bu çalışmanın esas konusu olan ST'in sonucunun PFL ile az çok uyumlu olması nedeniyle bu seviyeyi artıran hastalık durumlarının ilk ayırımını yapabilmek için basit bir test oluşu bunun önemli bir özelliğidir (2,15-17). Bu çalışmada testi oldukça sensitif bulduk. Zira, hastalarımızın hepsinde TÖ test sonucu en az bir pozitif idi. Tedavi sonunda bir vaka hariç hepsinde menfi olmuştu.

Bakteriyel enfeksiyonların takibinde CRP, lökosit sayımı ve PY gibi çeşitli hematolojik testler çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Adhikari ve ark. yeni doğmuşların septisemisinde CRP'nin yüksek olduğunu ve tedavinin etkinliğine paralel olarak bu yüksekliğin derece derece azaldığını bildirdiler (11). Peterslund ve ark. da yetişkinlerde pnömoni tedavisinde iyileşmenin göstergesi olarak CRP'yi aldılar ve hastalığın şifası ile CRP seviyesinin normale döndüğünü bildirdiler (18,19). Diğer bir çalışmada da askere alınmış gençlerde bakteriyel pnömonilerin rutin hematolojik testlerle kolayca ayırtedilebildiği ve bu amaca en uygun olanların lökosit sayımı ve CRP olduğu belirtildi (20).

Bizim çalışmamızda, lökosit sayısının ve PY'da nötrofil oranının birbirine paralel olarak tedavi sonunda tedavi öncesi değerlere göre belirgin düşme göstermesi benzer çalışmalarda uyumluydu. Bu

sonuç iyileşmenin tespitinde bu iki testin kullanılabilceğini düşündürür. Ancak tedavi seyrinin izlenmesinde lökosit sayımını aynı derecede faydalı bulmadık. Çünkü tedavinin 5. ve 10. günlerinin sonunda tedavi öncesine nazaran istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmadı. Öte yandan PY'da bu fark belirgindi. Bu sebeple biz PY ile takibi lökosit sayımı ile takipten daha az güvenilir bulduk.

Pnömoni tedavisi süresince PFL'nin ST sonuçları ile derece derece azalarak normale veya normale çok yakın değerlere düştüğü gözlemlendi. Bu bakımdan karşılaştığımız testlerden pnömonide tedavinin takibinde ve şifanın belirlenmesinde amaca en uygun olanların ST, periferik yaymada nötrofil yüzdesi ve PFL olduğu kanısına vardık. Bu grubun başında gelen ST'in tedavi sonrasında tedavi öncesi değerlerin çok altına ve normal seviyesine dönmesi nedeniyle bu test hem pnömoni tedavisinin takibinde hem de şifanın tespitinde güvenle kullanılabilceği sonucuna vardık.

Sonuç olarak yukarıda belirtilen üç (ST, PY, PFL) hematolojik testlerden ST'in uygulanmasının basit olması, ucuzluğu, özel araç-gereç ve personele ihtiyaç göstermemesi gibi avantajları da vardır. Bu yüzden özellikle laboratuvar imkanları sınırlı olan ve ayaktan takip gibi çabuk sonuç alınması gerektiği hallerde, pnömoni takibinde mevcut avantajları göz önüne alındığında slide testimizi aynı amaca uygun diğer testlerle beraber kullanılmasını tavsiye ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Holmberg H, Bodin L, Jönsson İ, Krook A. Rapid aetiological diagnosis of pneumonia based on routine laboratory features. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 537-545.
2. Balcı K. A new and simple test for differentiation of some serious diseases. *Dicle Üniv. Tıp Fak. Dergisi* 1984; 11: 233-248.
3. Mäkela PH. New diagnostic methods in bacterial meningitis and pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1982; 36 (Suppl): 111-113.
4. Lehtomaki K. Clinical diagnosis of pneumococcal, adenoviral, mycoplasmal and mixed pneumonias in young men. *Eur Respir J* 1988; 1: 324-329.
5. Melbye H, Berdal BP, Straume B, Russel H, Vorland L, Thacker L. Pneumonia: clinical or radiographic diagnosis. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 647-655.
6. Kertula Y, Leinonen M, Koskela M, Mäkela PH. The aetiology of pneumonia application of bacterial serology and basic laboratory methods. *J Infection* 1987;14: 21-30.
7. Epstein FH. Mechanisms of the disease: İnterleukin- 1 and the pathogenesis of the acute- phase response. *N Engl J Med* 1990; 311 (22): 1413-1418.
8. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase Proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (Pentaxins) and serum amyloid-A protein. *Adv İmmunology* 1989; 34: 141-147.

9. Stuart J, Lewis SM. Monitoring the acute phase response: alternative tests to measuring erythrocyte sedimentation rate. *BMJ* 1988; 297: 1143-1144.
10. Bartman K, Fooke M, Koch G, Schütz İ, Zierski M. Bacteriological and biochemical criteria for the diagnosis of bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Infection* 1984; 12: 58-63.
11. Adhikari M, Coovadia HM, Coovadia YM, Smith SY, Moosa A. Predictive value of C-reactive protein in neonatal septicemia. *Ann Trop Paediatrics* 1986; 6: 37-40.
12. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol (Basel)* 1957; 1: 237.
13. Balcı K. Göğüs Hastalıkları. Konya. Nobel Tıp Kitabevleri 1991; 69-76.
14. Eastham RD. Clinical hematology. 6 th Ed. Bristol: Wright, 1984; 240.
15. Balcı K, Süerdem M. Slide test for determining plasma fibrinogen level approximately. *Am J Hematology* 1992; 40: 4: 317-318.
16. Balcı K, Coşkunsel M, Hayrulloğlu F, Çolpan L. A new and practical test for the determination of activity in tuberculosis. *Proceedings of Second Al-Azhar International Medical Conference. Cairo, Egypt* 1987; 10.
17. Balcı K. Slide test to reveal some disease states. *Proceedings of Third Al-Azhar International Medical Conference. Cairo, Egypt* 1989;1.
18. Peterslund NA, Hanninen P, Schreiner A, Black FT, Hulten V. Roxithromycin in the treatment of pneumonia. *J Antimicrob Chemotherapy* 1989; 23: 737-741.
19. Courtney HS. Degradation of connective tissue proteins by serine proteases from *Streptococcus pneumoniae*. *Biochem Biophysiol Res Comm* 1991; 23: 1023-1028.
20. Baynes R, Bezwoda T, Bothwell T, Khan Q, Mansoor N. The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46:695-704.