

DİFFÜZ OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI SEYRİNDEKİ BRONŞ İNFEKSİYON EKZASERBASYONLARINDA ANTİBİYOTİKLERİN ETKİNLİĞİNİN BALGAM SİTOLOJİSİYLE İZLENMESİ

Arman POLUMAN

ÖZET

Bu çalışmada 19 diffüz obstrüktif akciğer hastalığı (DOAH) (10 BA, 9 KB)'lı olgudaki 21 akut bronş infeksiyon ekzaserbasyonunun (AİE) tedavisinde uygulanan antibiyotiklerin etkinliği balgam materyelinin eksfoliyatif sitolojik muayeneleri ile izlenmiştir. AİE döneminde balgam sitolojisinde polimorfonükleer nötrofillerin oranı ortalama % 69, alveolar makrofaj (histiyosit) 'lar %11 oranında bulunmuştur. Ortalama 14 gün süreli geniş spektrumlu antibiyotik uygulamasından sonra ise nötrofillerin oranı %36'ya azalırken makrofajlar %31'e yükselmiştir. Ayrıca bronşiyal astım (BA)'lı olgularımızda AİE döneminde az sayıda olan ezinofillerin post-infeksiyon dönem (PİD)'de artmış olduğu, kronik bronşitli (KB) olgularımızda ise AİE'ye nazaran PİD'de lenfositlerde ve bronş epitel deskuamasyonunda artış saptanması ile bu olgularda stabil döneme ulaşmanın daha uzun sürdüğü kanıtlanmıştır. Tüm bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada balgam sitolojisinin DOAH ekzaserbasyonlarındaki antibiyotik uygulamasının etkinliğini belirlemede yararlı bir yardımcı muayene yöntemi olduğu; infeksiyonda düzelmelerin kriterlerinin nötrofillerde azalma ve makrofajlarda artış şeklinde belirlenebildiği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

The evaluation of the efficacy of antibiotics in the bronchial infection exacerbations of diffuse obstructive lung disease by cytological findings in sputum.

In this report, the efficacy of antibiotics was investigated in 21 acute bronchial infection exacerbations (AIE) of 19 diffuse obstructive lung disease (DOLD) patients. The number of neutrophils increased and that of macrophages remained low during AIE. After antibiotic application, neutrophils were found to decrease, in contrast to the increase in macrophages in post-infection period (PIP). Bronchial epithelial cells elevated in AIE like neutrophils, but still did not return to normal levels in PIP especially in chronic bronchitics. Eosinophils were found to increase in bronchial asthmatics mostly in PIP.

Consequently, sputum cytological examination was found to be an useful method to determine the efficacy of antibiotics in bronchial infection exacerbations of DOLD.

GİRİŞ

Balgam muayenesi diffüz obstrüktif akciğer hastalık (DOAH)' larındaki akut bronş infeksiyon ekzaserbasyonların (AIE) saptanmasında önem taşımaktadır. Balgamın makroskopik incelemesi çoğunlukla yanıtıcı olmakta; sarı, hatta koyu yeşil renkli balgamda tek bir infeksiyon hücresi görülmeyebilmektedir (14). Bakteriolojik muayene ve bakteri kültürleri ise, oro-farengeal kontaminasyon nedenleriyle her zaman için sağlıklı sonuç verememektedir (9).

Bu çalışmada 19 DOAH (10 BA, 9 KB)'lı olgudaki 21 akut bronş ekzaserbasyonu, balgamın eksofoliyatif sitolojik muayenesi ile saptanarak ortalama 14 gün geniş spektrumlu antibiyotik uygulamasının etkinliği gene sitolojik olarak araştırılmak istenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada hepsi de ayaktan izlenen 19 DOAH olgusu araştırmaya alınmıştır. Olguların sekizi kadın, 11 'i erkekti; yaşları 16-68 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 43 'tü. İki olguda (olgu 6 ve 10) balgam muayeneleri AIE ve post-infeksiyon dönem (PID)'de ikişer kez tekrarlanmıştır. Olguların DOAH tanıları Amerikan Toraks Derneği'nin Standardizasyon Komitesi tanı kriterlerine göre yapılmıştır (1). Olgularda ayrıca bu ayırımın da ötesine gidilerek BA (bronşiyal astım), KB (kronik bronşit), DOA (diffüz obstrüktif amfizem) şeklinde bir ayırıma çalışılmıştır (12). Olgularımızın tümünde de diffüz obstrüktif ventilasyon bozukluğu spirometrik (Gould Pulmograph, Gould Medical B.V., Bilthoven, Nedherland) olarak saptanmıştır (13). Olgularımızın hiçbirinde DOAH dışında herhangi bir akciğer ve/veya sistemik bir hastalık saptanmamıştır.

Çalışmamızda tüm olgularda balgam materyelinin sabah kahvaltıdan önce alınması esasına uyulmuştur. Temiz bir petri kutusuna toplanan materyel süratle incelemeye alınmış, bekleme durumunda ise %70 'lik alkol içinde saklanmıştır. Yayma makroskopik olarak uygun sahalardan yapılmış ve her ölçüm iki ayrı boyama metodu ile boyanarak değerlendirilmiştir.

1- Giemsa yöntemi: Nötral karakterde bir boya olan Giemsa boyama yöntemi ile eozinofillerin eozin granülleri eozinofilik renkte boyanarak kolaylıkla tanınabilmektedir. Yapılan yayma preparat havada kurutulduktan sonra 1.5 dakika May-Grunwald boyası ile boyanmış ve yaklaşık 1.5-2 dakika distile suda bırakıldıktan sonra yıkanmış, 15-20 dakika Giemsa solüsyonu ile boyanarak distile suda yıkanıp kurumaya bırakılmıştır. Bu yöntemle boyanan preparatın iltihap hücrelerinin dökümünü yaparken 10x50 büyütmele immersiyon objektifi ile 200 iltihap hücresi sayılarak 100'e indirgenmiş ve yüzde değerleri bulunmuştur (4).

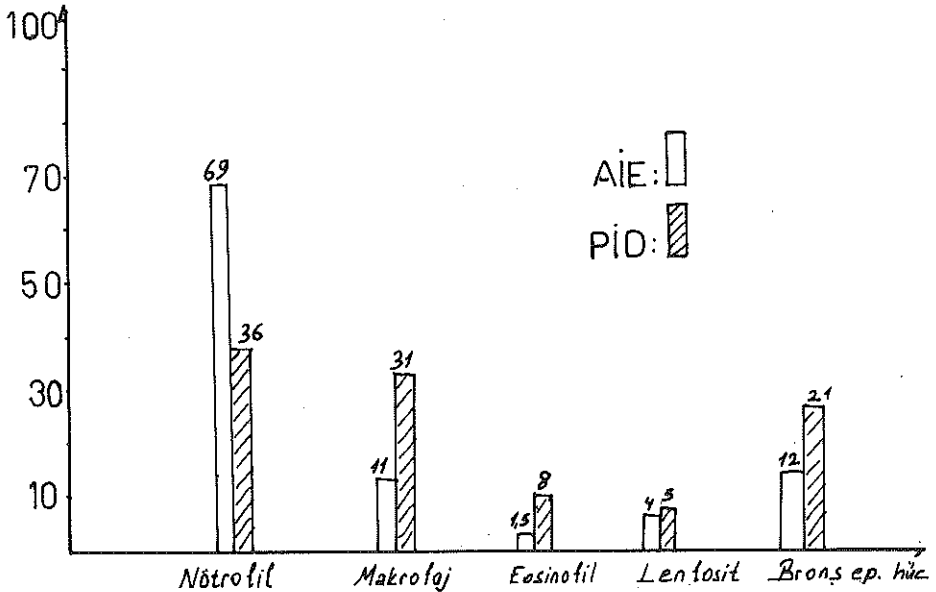
2- Papanicolaou boyama yöntemi: Bu yöntem hücrelerin morfolojik karakterlerini daha iyi tanımak ve değerlendirebilmek için seçilmiştir. Bu yöntem ile boyamada , havada kurutulan preparatlar 30-45 dakika etil alkol-eter karışımında tesbit edilmişler ve sırası ile %90-80-70-60-50 alkol serileri ile sudan geçirildikten sonra 5 dakika hematoksilen (nüve boyası) ile boyanmışlardır. Daha sonra da akar suda yıkanıp %3 HCl'den geçirilerek 6 dakika akar suda bırakılmış ve bu kez %50-

60-70-80-95 etil alkol sericlerinden geçirilip 5 dakika Oranj G (sitoplazma boyası) ile boyanmış ve %95 etil alkol ile yıkanarak EA 65 boyasıyla 5 dakika boyanmıştır. Bunu takiben sıra ile %95 etil alkol, absöü etil alkol ve ksilolde yıkanarak lam-lamel arası preparasyonlar yapılmıştır. İki saat kurutmaya terk edildikten sonra incelemeler yapılmıştır. Bu yöntemle balgamda nötrofiller, eozinofiller, lenfositler gibi inflamatuvar hücreleri ile bronş epitel hücreleri ve alveolar makrofajlar iyi belirlenebilmiştir (11). Sonuçların yorumu uzman sitologlarca, olguların kliniği bilinmeksizin yapılmıştır.

Tüm olgularımıza oral, geniş spektrumlu 2 g/gün total dozda 14 gün süreli antibiyotik (ampicillin) uygulaması (monoterapi) yapılmıştır (3).

BULGULAR

Olgularımızda balgam sitolojisi bulguları balgamda akut infeksiyonu(AİE) singeleyen bulgulara ve antibiyotik uygulaması sonrasındaki (PID) bulgulara göre ayırt edilerek incelemeye çalışılmıştır (2). Olgularımızda AİE döneminde balgam sitolojisinde polimorfonükleer nötrofillerin oranı ortalama %69 , buna karşın alveolar makrofaj (histiyosit)'lar ise %11 oranında bulunmuştur. Antibiyotik uygulamasından sonra nötrofillerin oranı %36'ya azalırken,makrofajlarda ise %31'e artış gözlenmiştir. Ayrıca bronşiyal astım (BA)' lı olgularımızda AİE döneminde az sayıda olan eozinofillerin postinfeksiyöz dönem (PID)' de artmış olduğu, kronik bronşitli (KB) olgularımızda ise AİE'ye nazaran PID'de lenfositlerde ve bronş epitel deskuamasyonunda artış saptanmıştır. Tüm bu bulgular istatistiksel anlamlı bulunmuştur (Tablo 1,2 ve Şekil 1). Olgulara ait bulguların istatistiksel incelemesi "Student t " testine göre yapılmıştır (5) .



Şekil 1. Olguların AİD ve PİD dönemlerindeki sitolojik bulgular (%).

Tablo 1. Olgularımızdaki balgam sitolojisi bulguları.

No	Olgu	Yaş	Cins	Klinik tan ^x	A I E ^x (% Ort.)					P I D ^x (% Ort.)				
					Nöt.	Eo.	Lenf.	Mkfj.	Br.ep.h.	Nöt.	Eo.	Lenf.	Mkfj.	Br.ep.h.
1	FÇ	50	K	B.A.	82	0	9	6	3	39	2	3	42	14
2	AG	26	E	B.A.	84	2	6	3	5	20	2	2	10	66
3	AD	26	E	B.A.	93	3	1	0	3	45	16	4	20	15
4	ND	25	K	B.A.	65	0	0	20	7	47	6	0	16	31
5	YB	31	K	B.A.	93	0	4	3	0	86	2	3	4	5
6	FK	58	E	K.B.	59	4	0	0	37	54	9	3	19	15
					45	3	1	18	33	15	12	4	30	39
7	RE	67	E	K.B.	81	2	2	13	2	19	4	3	57	17
8	İK	68	E	K.B.	70	2	4	13	11	27	0	2	29	42
9	JÇ	16	E	B.A.	82	3	10	0	5	52	20	9	13	6
10	BH	67	K	B.A.	73	2	2	14	9	35	1	12	16	36
					12	0	2	61	25	8	0	0	70	22
11	İB	58	E	K.B.	55	0	3	7	35	12	0	2	61	25
12	NA	44	E	B.A.	94	2	2	2	0	34	2	5	40	19
13	ST	25	K	B.A.	76	3	13	7	11	15	82	3	0	0
14	NA	33	K	K.B.	52	0	9	8	31	47	10	0	26	17
15	KK	56	E	K.B.	98	0	0	0	2	40	0	25	16	19
16	EY	37	E	K.B.	96	2	0	1	1	44	0	5	48	3
17	RG	45	E	K.B.	25	0	8	52	15	5	0	0	92	3
18	BK	35	E	K.B.	98	0	0	0	2	39	0	3	43	15
19	SA	60	E	B.A.	89	0	4	2	5	86	2	2	2	8

(x) BA= bronşiyal astım, KB= kronik bronşit, AİE= Akut bronş infeksiyon ekzaserbasyonu, PID= post-infeksiyon dönem.

Tablo 2. Olgularımızdaki inflamatuvar hücreler, makrofaj ve bronş epitel hücrelerinde AİE ve PID' deki değişimler.

	AİE ^x	PİD ^x	t ve p
Nötrofil	69.1 ± 11.5	36.3 ± 10.1	3.29 p<0.001
Eozinofil	1.5 ± 0.9	8.4 ± 3.2	2.54 p<0.01
Lenfosit	4.1 ± 1.5	5.3 ± 1.7	1.25 p<0.2
Makrofaj	11.0 ± 6.6	31.1 ± 14.8	2.44 p<0.01
Bronş epitel hücresi	12.7 ± 2.4	21.8 ± 9.7	3.83 p<0.001

^x Sayılar yüzde ortalamayı göstermektedir.

TARTIŞMA

Antibiyotiklerin diffüz obstrüktif akciğer hastalıklarının seyrindeki akut bronş infeksiyon ekzaserbasyonlarındaki etkileri klinik cevabın yanısıra makroskopik olarak balgamın pürülansı ve volümündeki değişim, bakteriyolojik kültürdeki değişim şeklinde değerlendirilmiştir. Balgamın bakteriyolojik kültür muayenelerinde endobronşiyal bakteri üremesinin yani ölçümün duyarlılığının yüksek olduğu fakat nazal ve orofarengeal mikroorganizmalarla kontaminasyonun sık olduğu , yani bu muayenenin özgüllüğünün düşük olduğu savunulmuştur (9) . Bu nedenle trans-trakeal, trans-torasik aspirasyonlar ve hatta bronkoskopik yöntemle bronşiyal sekresyonun elde edilmesi önerilmiştir (10). Aynı şekilde viral infeksiyonlarda etiyolojik tanının pratikte kolay olmadığı iyi bilinmektedir (6) .

Antibiyotiklerin DOAH seyrindeki infeksiyon ekzaserbasyonlarındaki etkinliğinde klinik cevap, fizik muayenede her zaman için kanıtlanamamakta, akciğer fonksiyon muayenelerindeki değişimler ise özellikle KB ' de çok minimal düzeyde kalmaktadır. Aynı şekilde balgamdaki pürülansın makroskopik değişiminin izlenmesi de her zaman için infeksiyonu belirleyememektedir (14).

Balgam materyalinin sitolojik muayenesi ile DOAH seyrindeki bronş infeksiyon ekzaserbasyonlarındaki inflamatuvar reaksiyonun varlığı saptanabilmekte ve bu sitolojik bulgular klinikle uyum göstermekte, antibiyotik tedavinin etkinliği de kanıtlanabilmektedir. Hatta klinikte ateş, taşikardi gibi sistemik belirtiler ve kanda lökositoz, formülde nötrofil gibi akut infeksiyon ekzaserbasyonu belirtileri DOAH seyrindeki bronş infeksiyon ekzaserbasyonunda sık gözlenmemekte fakat buna karşın balgamın sitolojik muayenesinde akut infeksiyon (AİE) 'a ait bulgular yaygın olarak saptanabilmektedir. Bu bulgu da sitolojik muayenenin önemini kanıtlamaktadır (3).

Balgam sitolojisinde nötrofillerin sıklığı akut bronş infeksiyonunun indeksi olmakta, makrofajların infeksiyon ekzaserbasyonunda azaldığı gözlenmektedir. Post-infeksiyöz dönemde ise nötrofiller azalırken, makrofajlar artmakta; akut infeksiyon ekzaserbasyonunda sık gözlenen bronş hücreleri PID'de yüksek oranda devam etmektedir ki, bu bulgu bize ekzaserbasyon döneminde yıkıma uğrayan bronş epitelinin henüz kendisini yenileyemediğini göstermektedir. Buna göre DOAH' ılı olgularda stabil döneme ulaşmanın daha geç olduğu saptanmıştır (8).

Bu çalışmamızda DOAH'ılı olgularımızdaki sitolojik olarak iyi belirlenen AİE döneminde (nötrofil artışı ile karakteristik) uygulanan ortalama 14 gün süreli geniş spektrumlu antibiyotik uygulaması sonrası nötrofillerde azalma ve makrofajlarda artma (PID dönemi) bulguları saptanmıştır. Ayrıca DOAH'ılı olgularımızı kendi aralarında grupladığımızda bronşiyal astım (BA)'ılı olgularımızda AİE döneminde az sayıda olan cozinofillerin post-infeksiyon dönem (PID)'de artmış olduğu; kronik bronşitli (KB) olgularımızda ise AİE'ye nazaran PID ' de lenfositlerde ve bronş epitel deskuamasyonunda artış saptanmıştır. Bu bulgularımız literatürdeki benzer araştırmalara uygunluk göstermektedir (7,8). Kanımızca diğer bazı araştırmacıların da öngördüğü gibi balgam materyelinin sitolojik muayenesi, DOAH seyrindeki bronş infeksiyon ekzaserbasyonlarının tanısında ve antibiyotiklerin etkinliğini

belirlemede yararlı, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek, emin ve çabuk sonuç veren bir yardımcı muayene yöntemi olmaktadır (8,14).

Sonuç olarak bu çalışmada balgam sitolojisinin DOAH ekzaserbasyonlarındaki antibiyotik uygulamasının etkinliğini belirlemede yararlı bir yardımcı muayene yöntemi olduğu; infeksiyonda düzelme kriterlerinin nötrofillerde azalma ve makrofajlarda artış şeklinde belirlenebildiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- American Thoracic Society: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: A statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases, *Am Rev Resp Dis* 85: 762 (1962).
- 2- Chodosh S: Examination of sputum cells, *N Engl J Med* 282: 854 (1970).
- 3- Chodosh S, Baigelman W, Medici T C : Methacycline compared with ampicillin in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind cross over study, *Chest* 69: 587 (1976).
- 4- Chodosh S, Zaccheo C W , Segal M S : The cytology and histochemistry of sputum cells: I. Preliminary differential counts in chronic bronchitis, *Am Rev Resp Dis* 85: 635 (1961).
- 5- Hill AB: *Principles of Medical Statistics*, 7 . baskı s 149, The Lancet Ltd , London (1961).
- 6- Kava T: Effect of respiratory infections on exacerbation of asthma in adult patients, *Allergy* 41:556 (1986).
- 7- Kelly C, Ward C, Bird G, Stenton C, Hendrick D, Walters E H: Differential cell counts in asthma and their relationships to bronchial hyper-responsiveness, *Thorax* 42: 224 (1987) .
- 8- Medici T C, Chodosh S: Sputum cell dynamics in bacterial exacerbations of chronic bronchial disease, *Arch Intern Med* 129: 597 (1972).
- 9- Steinfort C L, Todd H, Higgs E, Cole P J : Bacteriology of daily purulent sputum, *Thorax* 42: 235 (1987) .
- 10- Teague R B , Wallace R J, Awe R J: The use of quantitative sterile brush culture and Gram stain analysis in the diagnosis of lower respiratory tract infection, *Chest* 79: 157 (1981).
- 11- Wooten O, Dulfano MG: Improved homogenization techniques for sputum cytology counts, *Ann Allergy* 41: 150 (1978).
- 12- Yenel F, Binak K, Uçak D, Poluman A, Tavşanoğlu S: Diffüz obstrüktif akciğer hastalıklarında sağ kalb kateterizasyonu bulguları, *Solunum Derg* 2: 64 (1979).
- 13- Yenel F, Poluman A, Baban N, Aker A : Diffüz obstrüktif akciğer hastalıklarında salbutamol'un hiperinstülojenik etkisinin incelenmesi, *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 9: 270 (1978).
- 14- Yılmaz N, Poluman A, Yenel F: Ekstremssek atopik bronş astmasında balgam sitolojisinin tanıya katkısı, *Solunum Derg* 9: 131 (1986).