

Bakteriyel Enfeksiyon Tanısında Eozinopeni Varlığının Önemi

The Importance of the Presence of Eosinopenia in the Diagnosis of Bacterial Infection

Gül İrem KANBEROĞLU¹, Özlem BAĞ¹, Utku KARAARSLAN², Serpil Ece ARAS ÖZTÜRK¹,
Çiğdem ECEVİT¹, Aysel ÖZTÜRK¹

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir, Türkiye



ÖZET

Amaç: Eozinopeni ve enfeksiyon ilişkisi daha önce tarif edilmiş ancak hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Çalışmada bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda eozinofil sayısının tanısai değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ocak 2013 – Mart 2014 tarihleri arasında büyük çocuk servisinde yatarak izlenmiş ve alınan kan, idrar ve diğer (abse, balgam, gaita, torasentez sıvısı, eklem sıvısı) kültürlerinde bakteri üremesi saptanan 55 olgunun beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, C-reaktif protein ve mutlak eozinofil sayısı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu olarak büyük çocuk polikliniğine preoperatif tetkik için başvuran sağlıklı 55 çocuk alınmıştır.

Bulgular: Beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve C-reaktif protein değerlerinin bakteriyel enfeksiyonlu çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, mutlak eozinofil sayısının ise düşük olduğu saptanmıştır. ROC analizi yapıldığında mutlak eozinofil sayısının diğer parametrelere kıyasla bakteriyel enfeksiyonu ayırmada en yüksek duyarlılığa sahip olduğu ancak duyarlılıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür.

Sonuç: Mutlak eozinofil sayısının diğer parametrelere kıyasla bakteriyel enfeksiyonu ayırmada en yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmüş, bundan dolayı mutlak eozinofil sayısının 100/mm³'ün altında olmasının bakteriyel enfeksiyonun tanısında kullanışlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Bakteriyel enfeksiyon, Çocuk, Eozinofil

ABSTRACT

Objective: The relationship between eosinopenia and infection was previously described, but is still not fully elucidated. The aim of this study was to determine the diagnostic value of eosinophil counts in patients with bacterial infection.

Material and Methods: We compared white blood cell count, absolute neutrophil count, C-reactive protein, and absolute eosinophil count values of 55 inpatients at İzmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital between January 2013 and March 2014 who had bacterial growth in blood, urine or other (abscess, sputum, gaita, thoracentesis fluid, joint fluid) cultures with the control group.

Results: The white blood cell count, absolute neutrophil count and C-reactive protein values in children with bacterial infection were significantly higher than in healthy children, while the absolute eosinophil count was lower. ROC analysis revealed that the absolute eosinophil count had the highest sensitivity in differentiating bacterial infection compared to the other parameters.

Conclusion: Absolute eosinophil count has been shown to have the highest sensitivity compared to other parameters in the differentiation of bacterial infections. An absolute eosinophil count below 100/mm³ can be a useful marker in the diagnosis of bacterial infection.

Key Words: Bacterial infections, Child, Eosinophils

GİRİŞ

Eozinofiller, alerjik hastalıklar, paraziter enfeksiyonlar, hematolojik hastalıklar ve bazı cilt hastalıklarının patogeneğinde rol oynar. Eozinopeni bazı enfeksiyon hastalıklarının şiddeti ile ilişkilidir ve kötü prognoz göstergesidir. Eozinopeni mekanizması intravasküler göç, doku göçü ve intravasküler hücre yıkımına neden olan C5a gibi diğer kemotaktiklerle de ilişkilidir. Sitokin inhibisyonu eozinofillerin kemik iliği üretimini ve salınımını azaltmasında rol oynar (1).

Akut enfeksiyonda, kandaki eozinofil sayısının azaldığı ilk olarak 1983 yılında Zappert tarafından tarif edilmiş ve tanımlandığından itibaren yararlı bir tanı belirteci olarak kullanılmıştır (2,3).

Bakteriyel enfeksiyonlarda C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin gibi biyokimyasal belirteçler de uzun yıllardır kullanılmaktadır, ancak özellikle prokalsitonin yüksek maliyeti sebebiyle kullanımı kısıtlıdır.

Enfeksiyonlar çocukluk yaş grubunda hastaneye yatışların önemli bir nedenidir. Akut enfeksiyonlarda bakteriyel-viral ayrımını yapmak hastanede kalış süresi ve tedavi planı açısından önemlidir.

Çalışmamızda, bakteriyel enfeksiyonlarda eozinopeninin güvenilir bir belirteç olarak kullanıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2013 – Mart 2014 tarihleri arasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi büyük çocuk servisinde yatarak izlenmiş ve alınan kan, idrar ve diğer (abse, balgam, gaita, torasentez sıvısı, eklem sıvısı) kültürlerinde bakteri üremesi saptanan 55 hasta çalışmaya alınmıştır. Bilinen hematolojik hastalığı olan, kemik iliğini etkileyecek ilaç kullanan, bilinen cilt hastalığı, alerjik hastalık öyküsü ya da paraziter hastalık öyküsü veya semptomu olan hastalar eozinofil sayısını etkileyebileceği düşünülerek çalışmaya alınmamıştır. Kontrol grubu olarak büyük çocuk polikliniğine preoperatif tetkik için başvuran sağlıklı 55 çocuk alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun verileri retrospektif olarak HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) taranarak değerlendirilmiştir. Tam kan sayımı Mindray BC 6800 cihazı ile çalışılmıştır. Cihazın hassasiyeti minimum 50/mm³tür.

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Program in Social Sciences, IBM, ABD) 18 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun beyaz küre sayısı (BKS), mutlak nötrofil sayısı (mNS), CRP ve mutlak eozinofil sayısı (mES) değerleri karşılaştırılmıştır. Sayısal veriler (anormal dağılım göstermesi nedeniyle) ortanca ve interquartile range (IR), kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede Student-t, Mann-Whitney U, ki-kare testleri ve ROC eğrisi kullanılmıştır. İncelenen dört parametre (BKS, mNS, mES ve CRP) için duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri

(PKD), negatif kestirim değeri (NKD), kesim noktası (KN) ve ROC eğrisinde eğri altında kalan alan hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma için İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesi'nden onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların % 65.5i (n=36) kız, % 34.5'i(n=19) erkek olup ortanca yaş 7 (IR=5) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun ise % 27.3'ü (n=15) kız, % 72.7'si (n=40) erkek olup ortanca yaş 7 (IR=5) olarak belirlenmiştir.

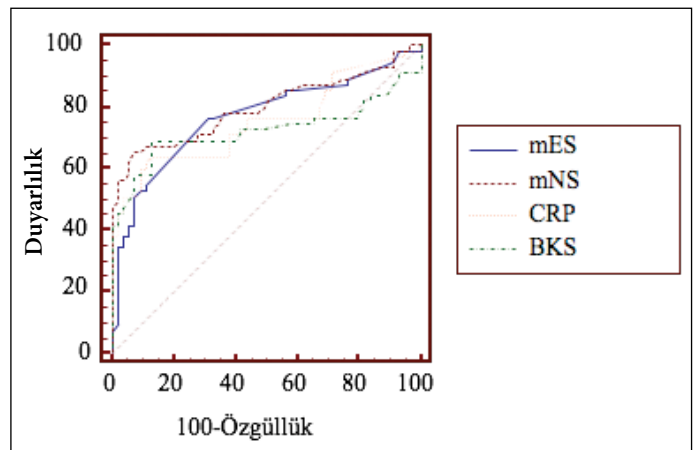
Hastaların % 32.7'sinde (n=18) kan kültüründe, % 56.3'ünde (n=31) idrar kültüründe ve % 11'inde (n=6) diğer (abse, balgam, gaita, torasentez sıvısı, eklem sıvısı) kültürlerinde üreme saptanmıştır (Tablo I).

Hasta ve kontrol grubunun BKS, mNS, mES ve CRP ortanca değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,01) (Tablo II).

Bakteriyel enfeksiyonu öngörmeye BKS, mNS, mES ve CRP değerlerinin tanisal değerleri ROC analizi ile karşılaştırıldığında, en yüksek duyarlılık (%76.36) mES değeri, en yüksek özgüllük (%92.73) mNS değeri ile elde edildi. Bu parametrelerin ROC eğrisi altında kalan alanları karşılaştırıldığında, en yüksek değer (0.80 birim²) mNS ile elde edildi (Tablo III). Kesim noktası ≤100/mm³ olarak kabul edildiğinde, mES'nin duyarlılığı %76.36, özgüllüğü %69.09, PKD 0.71, NKD 0.74 bulundu (Tablo III). mES ROC eğrisinde eğri altında kalan alan beyaz küre, nötrofil sayısı, CRP ROC eğrileri eğri altında kalan alanlar ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P >0,05) (Şekil 1).

TARTIŞMA

Çalışma grubundaki bakteriyel enfeksiyon olan ve olmayan çocukların beyaz küre, mNS, mES ve CRP değerlerinin karşılaştı-



Şekil 1: Beyaz küre, ANS, mES, CRP arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi.

ildiği bu çalışmada, beyaz küre, mNS ve CRP değerlerinin bakteriyel enfeksiyonlu çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, mES değerinin ise düşük olduğu saptanmıştır. ROC analizi yapıldığında mES'nin diğer parametrelere

kıyasla bakteriyel enfeksiyonu ayırmada en yüksek duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur. Bundan dolayı mES'nin 100/mm³ ün altında olmasının bakteriyel enfeksiyonun tanısında kullanışlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Tablo I: Hastaların kültür üreme yerleri ve mikroorganizma dağılımları.

Üreme	n	%	Vaka Sayısı	Mikroorganizma	Tanı
Kan Kültürü	18	32,7	1	Escherichia coli	Sepsis
			4	Brucella melitensis	Sepsis
			3	Ochrobactrum anthropi	Sepsis
			2	Burkholderia cepacia	Pnömoni
			2	Staphylococcus aureus	Septik Artrit
			1	Staphylococcus constellatus ssp pharyngis	Sepsis
			1	Staphylococcus epidermidis	Sepsis
			1	Staphylococcus hominis ssp hominis	Septik Artrit
			1	Serratia marcescens	Pnömoni
			1	Raoultella planticola	Sepsis
İdrar Kültürü	31	56,3	1	Pseudomonas aeruginosa	Pyelonefrit
			1	Enterococcus faecalis	Pyelonefrit
			1	Enterococcus faecium	Pyelonefrit
			1	Staphylococcus aureus	Pyelonefrit
			2	Klebsiella pneumonia	Pyelonefrit
Diğer	6	11	1	Torasentez; Staphylococcus intermedius	Pnömoni
			2	Gaita; Salmonella ssp	Gastroenterit
			1	Balgam; Pseudomonas aeruginosa	Pnömoni
			1	Eklem Sıvısı; Staphylococcus hominis ssp hominis	Septik Artrit
			1	Abse; Staphylococcus aureus	Lenfadenit
Toplam	55	100			

Tablo II: Hasta ve kontrol grubunun enfeksiyon belirteçlerinin karşılaştırılması.

	Hasta		Kontrol		P
	Ortanca	İnterquartile Range (Kartiller Arası Mesafe)	Ortanca	İnterquartile Range (Kartiller Arası Mesafe)	
Beyaz Küre	10900	10800	7500	2000	<0,01
mNS	7000	8400	2900	2200	<0,01
mES	39	90	200	200	<0,01
CRP	2.59	11.74	0.5	0.7	<0,01

Tablo III: Bakteriyel enfeksiyonu öngörmede beyaz küre, ANS, mES ve CRP'nin tanısal performanslarının karşılaştırılması.

	Kesim Noktası	Duyarlık %	Özgüllük %	Pozitif Kestirim Değeri %	Negatif Kestirim Değeri %	Eğri Altındaki Alan (birim ²)
Beyaz Küre	>8800/mm ³	69.09	87.27	0.84	0.73	0.72
mNS	>5500/mm ³	65.45	92.73	0.90	0.72	0.80
mES	≤100/mm ³	76.36	69.09	0.71	0.74	0.77
CRP	>1.05 mg/dl	63.64	87.27	0.81	0.70	0.75

Mikrobiyolojik bulguların klinik bulgularla eşzamanlı olarak ortaya çıkmadığı ve bir takım nedenlerle birçok enfeksiyonda mikrobiyolojik kanıta ulaşılamadığı anlaşılmıştır (4). Bir çok araştırmacının çabası enfeksiyon ya da başka türde bir enflamasyonun ayırıcı tanısında güvenilir bir belirteç bulmak olmuştur, ancak enfeksiyonun teşhisi için altın standart belirteç yoktur (5). Bununla birlikte, 1990'lı yıllardan bu yana bakteriyel enfeksiyonda yükseldiği gözlenen prokalsitoninin çocukluk çağındaki ağır bakteriyel enfeksiyonların tanısında beyaz küre ve CRP'ye göre daha yararlı olduğu gösterilmiştir (6). Prokalsitonin ölçümünün en önemli dezavantajı ise pahalı bir tetkik olması ve pek çok hastanede rutin olarak çalışılmıyor olmasıdır (6,7).

Normal şartlarda kandaki eozinofil sayısı ortalama 400/mm³'tür (8). Eozinofiller, kemik iliğinde bulunan kök hücre öncüllerinden, GM-CSF, IL-3 ve özellikle IL-5'in kontrolünde farklılaşmaktadır (9). Bu durumun adrenal glukokortikoid ve epinefrine bağlı bir akut stres yanıtına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, akut enfeksiyonların başlangıç döneminde eozinofillerin enflamasyon bölgesine göç ettikleri diğer çalışmalarda gösterilmiştir. Akut enflamasyonda kanda düzeyleri artan fibrin parçaları ve C5a, eozinofillerin göç etmesinde etkili kemotaktik maddelerdir (10).

Deneysel bir çalışmada, Bass ve ark. tavşan ve insanlarda kimyotaktik faktörler ile akut enflamasyon meydana getirmişler ve eozinopeni oluşturmuşlardır (10).

Gil ve ark. (11) erişkinlerde akut enfeksiyonların mutlak eozinofil sayısının <40 /mm³ olması durumunda bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Çeşitli çalışmalarda, eozinopeninin farklı tip bakteriyel enfeksiyonlarda belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (11-15).

Yapılan diğer çalışmalarda sepsis tanısı olan çocuk hastalarda CRP'nin duyarlılığı %76, özgüllüğü ise %40-80 olarak belirtilmiştir (16,17). Çalışmamızda, CRP değerinin bakteriyel enfeksiyon grubunda enfeksiyon olmayan gruba kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ölçülen CRP değerinin 1.05 mg/dl'nin üzerinde olmasının duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %63.64 ve %87.27 olarak bulunmuştur. Fakat, ROC eğrisi analizinde, mES'nin tanı değerinin CRP ve mNS' den farksız olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan biri, çalışmamızın retrospektif olmasıdır. Ayrıca, hastanemizdeki rutin olarak çalışmadığı için, prokalsitoninle karşılaştırma yapılamamıştır. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımlarının istatistiksel olarak anormal olması çalışmamızın diğer sınırlılıklarıdır.

Sonuç olarak, bakteriyel enfeksiyonu saptamada mES'nin tanı değeri ile mNS, CRP ve arasında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır. mES ölçümünün pek çok hastanede rutin olarak bakılabilen kan sayımı ile elde edilebiliyor olması ve bu

nedenle yaygın olarak ve düşük maliyetle değerlendirilebilmesi nedeniyle, bakteriyel enfeksiyon tanısı koymada güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- Hoffman, Hematology Basic Principles and practice. 3rd ed, Churchill Livingstone 2000.
- Zappert J. Ueber das Vorkommen der Eosinophilen Zellen in menschlichen Blute. Z Klin Med 1893;23:227-308.
- Simon CE. A manual of clinical diagnosis. London. Henry Kimpton 1922:53.
- Aygun G. Sepsis tanısı. İçinde: Güncel bilgiler ışığında sepsis. İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. No: 51. İstanbul: 2006:51-60.
- Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. Intensive Care Med 2007;33:477-84.
- Devrim İ, Secmeer G. Prokalsitoninin çocukluk döneminde kullanımı. Hacettepe Tıp Dergisi 2006;37:217-22.
- Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. Crit Care Med 2006;34:2596-602.
- Lanzkowsky P. Disorders of white blood cells. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. London: Elsevier Academic Press, 2005:209-49.
- Akut Boxer LA. Eosinophils. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:902-3.
- Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE. Eosinopenia of acute infection: Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. J Clin Invest 1980;65:1265-71.
- Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond JL. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: An "old" marker revisited. Rev Med Interne 2003; 24:431-5 (in French).
- Lopez de Toro M, Consuegra I, Sánchez Casado M, Rodríguez Villar S, Raigal Canó A, et al. Evaluation of eosinopenia as an infection marker in critical care patients. Med Intensiva 2010;34: 246-53.
- Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? J Crit Care 2010;25:570-5.
- Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. Crit Care 2008;12:59.
- Smithson A, Perello R, Nicolas JM. Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? Crit Care 2009;13:409.
- Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Arch Dis Child 2006;91:117-20.
- Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: Comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. Arch Dis Child 1999;81:417-21.