

Pediyatrik yanık olgularının periferik kan yaymasında hücrel morfolojik değişiklikler ve komplikasyonlarla ilişkisi

The association between cellular morphological changes in peripheral blood smear and complications in pediatric burn cases

Mehmet BOZKURT,¹ Samet Vasfi KUVAT,¹ Emin KAPI,¹ Perçin KARAKOL,¹
Abdulkadir ÖZEL,² Halit BAYKAN¹

AMAÇ

Yanık olgularında mortalite ve morbidite erken tanı ile azaltılabilir. Sepsis gibi yanık komplikasyonlarının erken tanısı için çok sayıda belirteç kullanılır. Bu çalışmada, yanık olgularında sayısal/morfolojik granüosit anormallikleri ve komplikasyonlar arasındaki ilişki araştırıldı. Bu sayede, yanık ilintili komplikasyonlar için histopatolojik belirteç/lerin ortaya konulması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2006 ve Kasım 2009 yılları arasında hastanede yatırılan 32 pediyatrik yanık olgusu çalışmaya dahil edildi. Toplam 192 tam kan sayımı ve periferik kan yayması sonuçları karşılıklı analiz edildi. Bulgular, beyaz kan hücresi sayısı, periferik kan yayması değişiklikleri (immatür granüler hücreler, toksik granülasyon, granül ve Döhle cisimciklerinin görünümü) ve bakteriyemi, sepsis, yara enfeksiyonu, ileri anemi ve greft kaybı gibi komplikasyonlar arasındaki olası korelasyonun saptanmasında kullanıldı.

BULGULAR

Beyaz kan hücresi sayısındaki değişiklikler ve immatür granüler hücrelerin görülmesinin komplikasyonlar için tanısız belirteç olarak kullanımı uygun değildir. Bununla beraber, toksik granülasyon, granül ve Döhle cisimciği görülmesi ile komplikasyonla karşılaşılması arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktaydı (p: 0,0001<, 0,041, 0,001).

SONUÇ

Toksik granülasyon, granül ve Döhle cisimciğinin, yanık ilintili komplikasyonların tahmininde yardımcı olabileceği görülmektedir. Bundan dolayı, periferik kan yaymaları gelecek komplikasyonların tahmininde uygun tetkiklerdir.

Anahtar Sözcükler: Döhle cisimciği; hücrel morfolojik değişiklikler; kan yayması; mor granül; toksik granülasyon; yanık.

BACKGROUND

Mortality and morbidity in burn cases can be reduced with early diagnosis. Many markers are used for early diagnosis of burn complications like sepsis. In this current study, the relationship between numerical/morphologic granulocyte abnormalities and complications was investigated in pediatric burns. It was aimed to introduce histopathologic marker(s) for burn-related complications.

METHODS

Thirty-two pediatric burn cases hospitalized between December 2006 and December 2009 were included in the study. A total of 192 complete blood count and peripheral blood smear results were analyzed comparatively. Findings were used to identify any correlation among white blood cell count and peripheral blood smear changes (the appearance of immature granular cells, toxic granulation, purple granules and Döhle bodies) and complications such as bacteriemia, sepsis, wound infections, severe anemia, and graft failure.

RESULTS

White blood cell count changes and the appearance of immature granular cells were not suitable for use as a diagnostic marker for complications. Nevertheless, there was a statistically significant correlation between the appearance of toxic granulation, purple granules and Döhle bodies and subsequent complications (p: <0.0001, 0.041, 0.001, respectively).

CONCLUSION

Toxic granulation, purple granules and Döhle bodies appear to be helpful in predicting burn-related complications. Therefore, peripheral blood smear is a suitable test for predicting future complications.

Key Words: Döhle body; cellular morphological changes; blood smear; purple granule; toxic granulation; burn.

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Yanık Merkezi, Diyarbakır; ²Özel Genesis Hospital, Pediatri Kliniği, Diyarbakır.

¹Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Burn Centre, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır; ²Department of Pediatrics, Genesis Hospital, Diyarbakır, Turkey.

Yanık olgularında morbidite ve mortalitenin hemen tamamında neden, yanığın doğrudan kendisi değil, başta enfeksiyon olmak üzere komplikasyonlarıdır. Enfeksiyon yanık hastalarının en sık ölüm nedenidir.^[1] Enfeksiyon lokal yara enfeksiyonlarından, bakteriyemi ve sepsise kadar uzanan bir dağılımda olabilir. Antibiyotik kullanımı, yavaş üreyen mikroorganizma varlığı ya da kültür ortamına konan kanda bakteri bulunmaması gibi nedenlerle yanlış negatif kan kültürü sonucuyla karşılaşılması, bakteriyemili yanık olgularında tedaviyi geciktiren önemli bir sorundur.^[1-4] Bu sebeple, hiper-hipotermi, takipne, taşikardi, lökositöz-lökopeni ile kendini gösteren sistemik enflamatuvar cevap sendromu ile sepsis doğrudan ve aniden kendini gösterebilir.

Birçok klinisyen beyaz küre değerlerini enfeksiyon ölçütleri arasında kabul etmez.^[1,6,7] Yanık olgularında başta enfeksiyon olmak üzere komplikasyonların en iyi göstergesinin ne olacağını saptamaya yönelik çalışmalar; eritrosit sedimentasyon hızı,^[7] C-reaktif protein,^[5] prokalsitonin,^[1,8] C-3 kompleman, alfa 2-makroglobulin, haptoglobulin, alfa 1-asit glikoprotein, pre-albümin, transferrin, retinol bağlayıcı protein, apolipoprotein A1-B, serbest yağ asitleri ve trigliserid^[9] gibi biyokimyasal belirteçler üzerine yoğunlaşır. Bununla beraber yanık hastalarında komplikasyon belirteci olabilecek histopatolojik morfolojik değişiklikleri konu alan çalışmalar son derece azdır.

Bu çalışmada, pediyatrik yanık olgularının kan periferik yayma incelemelerinde histopatolojik morfolojik değişiklikler ve bu değişiklikler ile olası komplikasyonlar arasındaki ilişki retrospektif olarak araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yanık Merkezi'nde Kasım 2006 ve Kasım 2009 arasında yatırılarak izlenen 18'i erkek 32 pediyatrik yanık olgusu çalışmaya dahil edildi. Olguların ortalama yaşı 7,4 yıl (dağılım, 6 ay-12 yıl) idi. Olguların 18'inde yanık nedeni kaynar su, süt ve pekmezden oluşan sıvıydı. Hastaların 8'i alev, 5'i elektrik ve 1'i kimyasal yanık olgusuydu. Yanık yerleşimi üst ekstremité, gövde, genital bölge ve alt ekstremité şeklinde (sırası ile; 16, 16, 4, 7 olgu), yüzdesi ise ortalama %27,6 (dağılım, 12-40) idi. Yanık alanları 10x20 cm ile 40x55 cm arasında değişmekteydi. Yanık alanlarının tesbitinde Lund-Browder diyagramları kullanıldı.

Ortalama 11 gün (dağılım, 4-21 gün) yatırılarak izlenen olguların 10'unda yanık sahası opere edilmeksizin sekonder iyileşmeye bırakılırken, 22 olguda kısmi kalınlıkta deri grefti ile açık yaralar onarıldı.

Olguların hematolojik takiplerinde; 1., 3., 7., 10., 14. ve 28. günlerde (toplam 192) rutin kan sayımı ve

periferik kan yayması yapıldı. Giemsa boyaması sonrası periferik yayma preparatları mikroskop altında x100 büyütme ile morfolojik olarak incelendi. Mikroskopik incelemede; granülosit öncül hücreleri, anormal granülasyon (toksik granülasyon -TGN-, mor granül) ve Döhle cisimciklerinin (DC) varlığı araştırıldı. Tüm periferik yaymalar aynı yazar (pediatrist) tarafından değerlendirildi.

Beyaz küre sayımı ile periferik kan yaymasındaki değişiklikler not edilerek gözlenen komplikasyonlar (bakteriyemi, sepsis, yara enfeksiyonu, greft kaybı ve ileri anemi) ile korelasyon incelendi. Sonuçlar, SPSS versiyon 10.0 (SPSS Inc., Standart Version) yardımı ile ki-kare testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

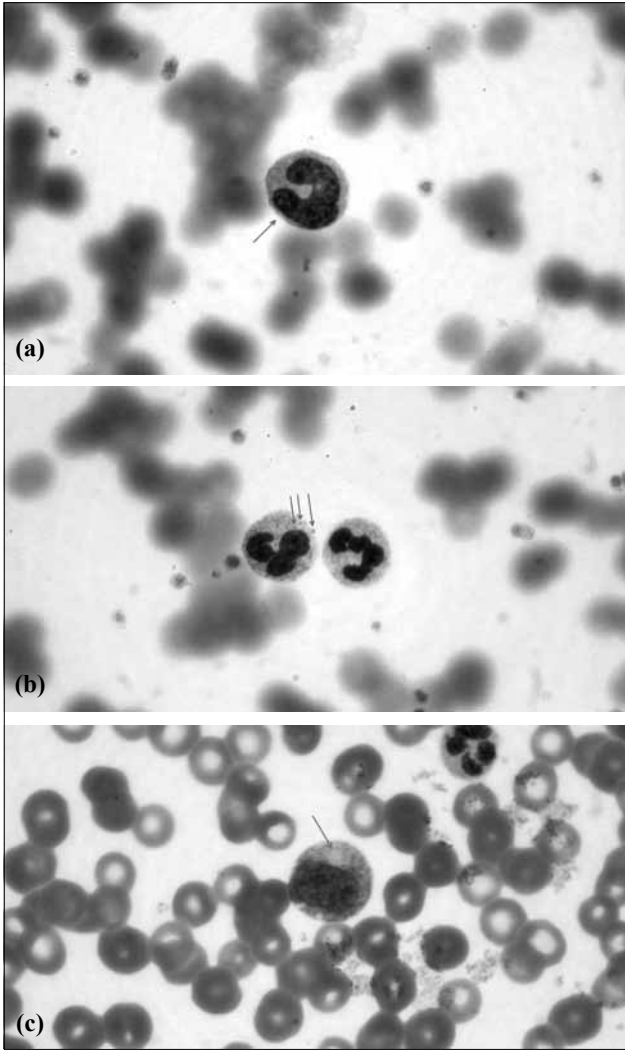
BULGULAR

Komplikasyon olarak, dört olguda bakteriyemi, iki olguda sepsis, 18 olguda yara enfeksiyonu [yara enfeksiyonu kriterleri: a) yara yeri sürüntüsünde bol polimorfonükleer lökosit varlığı ile, b) kültürde bakteriyel üreme saptanması], beş olguda ortalama %8'lik greft kaybı (%3-14), altı olguda ileri anemi (Hb<8 gr/dl) gözlemlendi. Sekiz olguda komplikasyona rastlanmadı (%25). Hiçbir olguda mortalite gelişmedi.

Toplam 192 periferik kan yaymasının mikroskopik incelemesinde; 18 olgunun kanında granülosit öncülü (6 olguda miyelosit, 11 olguda metamiyelosit, bir olguda miyelosit ve metamiyelosit) gözlenirken (%56,2) (Şekil 1a), 22 olguda TGN (%68,7), 3 olguda mor granülasyon (%9,3) (Şekil 1b), iki olguda DC (%6,2) (Şekil 1c) saptandı. Dokuz olguda hiçbir morfolojik patolojiye rastlanmadı (%28,1) (Tablo 1). DC ile mor granül gözlenen toplam beş olgu genel durum itibarı ile en ağır beş olgu idi.

Lökositöz (15000/dl< beyaz küre) ile metamiyelosit gözlenmesi arasındaki anlamlı korelasyon (p<0,0001) haricinde beyaz küre sayısı (/dl; <5000, 5000-10000, 10000-15000, 15000<) ile anormal histopatolojiye rastlanma arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulunmadı (p≥0,05). Benzer şekilde, lökositöz ile bakteriyemi ve sepsis gözlenmesi arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı (p=0,699; 0,597). İleri anemi gözlenen olgularda ise komplikasyonlar daha belirgin idi (p=0,007).

Periferik yaymada TGN, mor granülasyon ve DC gözlenmesi ile komplikasyonla karşılaşılması arasında korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,0001<, 0,041, 0,001). TGN gözlenen olgularda yara enfeksiyonu ve greft kaybına (p=0,040; 0,007), mor granül gözlenen olgularda bakteriyemiye (p=0,019), DC gözlenen olgularda ise bakteriyemi ve sepsise rastlanması arasında korelasyon anlamlı idi (p=0,006, <0,0001). Granülosit öncüllerinin göz-



Şekil 1. (a) Periferik yayma preparatında gözlenen miyelositer hücrenin görünümü (H-E x 100). (b) Nötrofil lökosit içerisinde gözlenen mor granüllerin görünümü (H-E x 100). (c) Periferik yayma preparatında miyelosit hücresi içerisinde saptanan Döhle cisimciğinin görünümü (H-E x 100).

lenmesi ile komplikasyon arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p \geq 0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Yanık, etyolojisi ya da ciddiyetine göre organizmanın tamamını etkileyen sistemik bir yaralanmadır.^[10,11] Yanıkta ciddi etkilenen sistemlerden biri olan hematopoetik sistemdeki değişiklikler üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak, bu çalışmalar biyokimyasal düzeyde sınırlı kalmıştır. Bu çalışmamız ise, hematopoetik sistemdeki histopatolojik morfolojik değişiklikleri saptamaya yöneliktir.

Hematopoetik sistemin yanıktan en fazla etkilenen üyesi granülositer beyaz kürelerdir.^[12] Termal yaralanma sonrası ilk 24 saat içindeki en önemli granülositer değişiklik granülositozdur.^[12,13] Ancak bu periyot-

Tablo 1. Periferik yaymada rastlanan morfolojik anormallikler ve tekrarlayan incelemelerde görülme sıklığı

No	Miyelosit	Metamiyelosit	TGN	PG	DC
1	++++		+++++		
2			+++++	+++++	
3		++++	+		
4	+++++		+++++		
5					
6		+++++	+++++		+++++
7	++++		+++++		
8			++++		
9		++++	+++++		
10		++++	+++++		
11			++++		
12					
13	++++		+++++	+++++	
14			+++++		
15		+++	+++++		
16	++++		++++		
17		++++	+++++		+++++
18					
19		+++++	+++++		
20		+++++	+++		
21			+++++		
22					
23	+++++				
24		+++++	+++++	+++++	
25					
26					
27		+++++	+++++		
28					
29	++++	++++	++		
30		++++	+++++		
31					
32					

TGN: Toksik granülasyon; PG: Purple granül; DC: Döhle cisimciği; +: Altı farklı kan incelemesinde morfolojik anormalliklerin görülme sıklığı.

ta beyaz küre sayısındaki farklılıklar hatalı olabileceği için klinisyenlerce önemsenmez.^[12] Bunun yanında, lökopeninin sepsisi ekarte edememesinin ötesinde, sistemik enflamatuvar cevap sendromu ölçütleri arasında gösterilmesi, klinikte beyaz küre sayısının önemini azaltmıştır.^[1,5,6] Bu nedenlerle, yanığın en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan enfeksiyon kriterleri arasında beyaz küre sayısının önemi sınırlıdır. ^[1] Çalışmamızda benzer şekilde beyaz küre sayısı ile komplikasyon ya da morbidite arasında ilişkinin bulunmaması sürpriz olmamıştır.

Matür granüller hücrelerin oranı ile enfeksiyon ciddiyeti arasında doğrusal bir ilişkinin olduğu, bilinen bir gerçektir.^[14] Bunun yanında, termal yanık ve enfeksiyonlarda granülosit öncülü immatür granüller hücrelerin yanıktan üç sonra görülebileceği bilinir.^[15,16] Ç-

Tablo 2. Morfolojik anormalliklerin görüldüğü olgu sayısının komplikasyonlara dağılımı

Morfoloji / Komplikasyon	Miyelosit	Metamiyelosit	Toksik granülasyon	Purple granül	Döhle cisimciği
Bakteriyemi	1	2	3	1	1
Sepsis	–	–	2	–	1
Yara enfeksiyonu	5	7	11	–	–
İleri anemi	–	1	3	1	–
Greft kaybı	1	2	3	1	–
Toplam	7	12	22	3	2

İşmamızda 18 olguda immatür granüler hücre gözlemlendi (%56,2), ancak immatür hücre görülmesi ile komplikasyonlar arasında bir ilişki saptanmadı.

Nötrofillerdeki TGN, Wright ya da May-Grünwald-Giemsa boyası ile saptanabilen azürofilik sitoplazmik granüllerdir. Kandaki C-reaktif protein seviyeleri ile doğrudan korelasyon gösteren TGN, önemli bir enflamasyon göstergesidir.^[17] Al-Gwaiz ve Babay,^[18] akut bakteriyel enfeksiyon olgularında, nötrofillerdeki TGN, DC ve vakualizasyonu enfeksiyon göstergesi olarak incelemiş ve sırası ile %78, %50 ve %37 oranında duyarlılık saptamışlardır. Çalışmamızda 22 olguda (%68,7) TGN gözlemlendi. Bu olgularda yara enfeksiyonu ve greft kaybı belirgin olarak fazla idi.

Mor granüller TGN'lere göre daha büyük granüllerdir. Çalışmamızda biri bakteriyemi olgusu olmak üzere 3 olguda mor granül gözlemlendi.

1910'lu yılların başında hastane enfeksiyonları üzerinde yaptığı çalışmalar sırasında Döhle, kızıl hastalarının nötrofillerinde 1-2 mikron çapında yuvarlak ya da oval şekilli mavi lekeli cisimciklerin varlığını saptamıştır. Bu cisimciklerin; erizipel (Kolmer, 1912), difteri (Kolmer, 1912), tifüs (MacEwen, 1913-14), tüberküloz (Bachman ve Lucke, 1918) ve sifiliz olgularında görülmesinin rapor edilmesi, enfektif olgularda hücre morfolojik değişikliklerin ortaya konulması yönünde araştırmacıları motive etmiştir.^[19] Weiner ve Topley,^[19] 19 yanık hastası üzerinde yaptıkları çalışmada DC varlığı ile yanık yüzdesi, bakteriyel kolonizasyon, anemi ve lökositöz varlığı arasında korelasyonun varlığını incelemişlerdir. Bu çalışmada yazarlar, %2 ya da daha az greft kaybı olan 14 hastanın 6'sında, buna karşın daha fazla greft kaybı olan 5 olgunun tamamında DC varlığını gözlemişlerdir. Bununla beraber bakteriyel kolonizasyon, anemi ve mortalite ile DC görülmesi arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Buna karşın özellikle erken dönemde ileri lökositöz ile DC görülmesi arasında bir korelasyon saptamamışlardır.^[19] Çalışmamızda biri bakteriyemi ve biri sepsis olmak üzere iki olguda DC gözlemlendi.

Çalışmamızda, periferik kanda TGN, mor granül ya da DC varlığı ile komplikasyon gözlenmesi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ancak periferik kanda

anormal morfolojiye rastlanmaması, yanık olgusunun ciddiyetini ekarte ettiremez. Bu durum, histopatolojik çalışmaların önemli bir dezavantajıdır. DC ve mor granül saptanan beş olgunun en ağır olgular olması, çalışmamızın önemli bir bulgusudur. Bununla beraber, bu morfolojik anormalliklerin sepsis gibi ağır komplikasyonlarda kriter olarak kabul edilebilmesi için çok daha geniş serilere ihtiyaç olduğu açıktır.

Sonuç olarak, yanık olgularında rutin kan tetkiklerine ilave olarak yapılabilecek periferik kan yaymalarında saptanabilecek TGN, mor granül ya da DC gibi morfolojik anormallikler, klinisyenlere olası komplikasyon riskleri açısından uyarıcı olabilir.

KAYNAKLAR

- Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, Bodouhi NO, et al. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns* 2008;34:770-4.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
- Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005;11:152-9.
- Spapen HD, Hachimi-Idrissi S, Corne L, Huyghens LP. Diagnostic markers of sepsis in the emergency department. *Acta Clin Belg* 2006;61:138-42.
- Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns* 2007;33:189-94.
- Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Mühling J, Dietrich FE, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 2002;28:535-42.
- Dinant GJ, Knottnerus A, Van Wersch J. Leucocyte count as an alternative to ESR in general practice? *Scand J Prim Health Care* 1991;9:281-4.
- Neely AN, Fowler LA, Kagan RJ, Warden GD. Procalcitonin in pediatric burn patients: an early indicator of sepsis? *J Burn Care Rehabil* 2004;25:76-80.
- Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg* 2008;248:387-401.
- Jeschke MG, Przkora R, Suman OE, Finnerty CC, Mlcak RP, Pereira CT, et al. Sex differences in the long-term outcome

- after a severe thermal injury. *Shock* 2007;27:461-5.
11. Ohtani M, Nishida N, Chiba T, Muto H, Yoshioka N. Pathological demonstration of rapid involvement into the subcutaneous tissue in a case of fatal hydrofluoric acid burns. *Forensic Sci Int* 2007;167:49-52.
 12. Richard HC, Harries and Linda G Phillips. Hematologic and acute phase response. *Total Burn Care Chapter 28*, London: WB Saunders; p. 293-301.
 13. Turnage RH, Nwariaku F, Murphy J, Schulman C, Wright K, Yin H. Mechanisms of pulmonary microvascular dysfunction during severe burn injury. *World J Surg* 2002;26:848-53.
 14. Topley E, Lawrence JC. Haematology reports of routine blood films in patients with burns. *Burns* 1994;20:409-15.
 15. Silva KD, Gamelli RL, Shankar R. Bone marrow stem cell and progenitor response to injury. *Wound Repair Regen* 2001;9:495-500.
 16. Shoup M, Weisenberger JM, Wang JL, Pyle JM, Gamelli RL, Shankar R. Mechanisms of neutropenia involving myeloid maturation arrest in burn sepsis. *Ann Surg* 1998;228:112-22.
 17. Kabutomori O, Kanakura Y, Watani YI. Induction of toxic granulation in neutrophils by granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Haematol* 2002;69:187-8.
 18. Al-Gwaiz LA, Babay HH. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections. *Med Princ Pract* 2007;16:344-7.
 19. Weiner W, Topley E. Döhle bodies in the leucocytes of patients with burns. *J Clin Pathol* 1955;8:324-8.