

Neonatal Sepsiste Etyopatogenez

Esin Koç

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Hayatın ilk bir ayındaki sistemik, semptomatik bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlar neonatal sepsis olarak adlandırılır. Sepsis görülme oranı perinatal risk faktörlerine, prenatal bakıma ve ekonomik standartlara göre değişir. Gelişmiş ülkelerdeki sepsis sıklığı 2-4/1000 olmakla birlikte bu oran tüm dünyada 1-10/1000 arasında değişir. Sepsis insidansı gebelik yaşıyla ters orantılı olarak artar ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülme oranı % 30'ları bulabilir.

Yenidoğanların sepsise yatkınlığı multifaktöriyeldir ve humoral, fagositik ve hücrel immünitedeki immatürasyonu da içerir. Ayrıca hipoksi, asidoz ve metabolik dengesizlikler neonatal konakçı savunmasını bozar.

Neonatal sepsis için risk faktörleri:

1. İmmün sistemin zayıf olması

A. Non-spesifik savunma mekanizmaları

- Anatomik bariyerlerdeki bozulmaya yatkınlık
- Fagosit sistemindeki yetersizlikler
- Kompleman sistemindeki yetersizlik
- Laktoferrin düzeyindeki yetersizlik

B. Spesifik savunma mekanizmaları

- T lenfositler: sayısal yetersizlik, yardımcı/baskılayıcı oranında düşüklük, lenfokin üretim işlevinde yetersizlik
- B lenfositler: plazma hücresine farklılaşmada yetersizlik, Ig düzeylerinde yetersizlik

2. perinatal risk faktörlerinin bulunması

3. invaziv girişim uygulanması

4. erkek cinsiyet

5. prematürite ve düşük doğum ağırlığı

6. kolonizasyon

7. personel yetersizliği

8. geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

9. hastane personelinin hijyen eksikliği (özellikle el temizliği)

Etiyoloji

Neonatal sepsisten sorumlu bakteriler ülkeden ülkeye, aynı ülke içinde de zamanla değişiklik gösterebilir. Günümüzde grup B streptokoklar ve E.coli erken başlangıçlı sepsislerin %60-80'inden sorumludur. Son yıllarda perinatal profilaksinin CDC (Center for Disease Control and Prevention) tarafından desteklenmesi grup B streptokok infeksiyonlarında yaklaşık % 80'lik bir düşüş sağlamıştır.

B grubu streptokokların hepsi kadınlarda kolonize olup yenidoğan bebekte menenjit ya da pnömöniyle birlikte ya da yalnızca sepsis tablosuna neden olabilir. Ancak tip III B streptokokun menenjit gelişmesinde virulans özelliği fazladır ve erken başlangıçlı menenjitlerin %85'den fazlasından ve geç başlangıçlı grup B streptokok infeksiyonlarının da çoğundan sorumludur.

E.coli sepsislerinde en sık görülen, en şiddetli sepsislere neden olan ve E.coli neonatal menenjitlerinin % 75'inden fazlasına neden olan serotip K1 serotipidir. Geç başlangıçlı sepsise neden olan diğer mikroorganizmalar genellikle S. aureus, koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokokki ve kandida gibi ciltte bulunan mikroorganizmalardır. Bu türlerle oluşan infeksiyonlar için önemli risk faktörleri intravasküler kateterler, cerrahi yara, konjenital malformasyonlar ve invaziv yaşam destekleyici aletlerin kullanımınıdır.

Son yıllarda gelişen teknoloji, giderek daha küçük bebeklerin yaşaması ve bunların yoğun bakım ünitelerinde daha uzun kalmaları geç başlangıçlı neonatal sepsislerin mikrobiyal etkenlerini değiştirmiştir. Hangi mikroorganizmaların daha çok görüldüğünü bilmek başlanacak ampirik tedavi açısından önemlidir. Bugün için birçok ünite neonatal bakteriyeminin en sık nedeni koagülaz (-) stafilokoklardır. Üçüncü seviye neonatal bakım ünitelerindeki nozokomial infeksiyon oranı diğer yoğun bakım ünitelerinden çok farklı değildir ve yaklaşık 100 taburcudaki 20 infeksiyon şeklindedir.

Patogenez

Konakçının infeksiyonlara karşı sistemik inflamatuvar yanıtı olan sepsis, endojen mediatörlerin neden olduğu bir dizi klinik, hematolojik, inflamatuvar ve metabolik kaskattan meydana gelir. Bu yanıt sonucunda sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen klinik tablo ortaya çıkar.

Bakteriyel yapılara karşı gelişen hücrel yanıt normal şartlar altında infeksiyona karşı savunma sağlar. Mikroorganizma ve ürünlerinin vücut savunma sisteminde aşırı aktivasyona yol açması ise sepsise neden olur. Bu savunma mekanizmaları; sitokinlerin salınımı, nötrofil ve monosit aktivasyonu, kompleman sistemi, intrensek ve ekstrensek koagülasyon sistemleri ve fibrinolitik sistem gibi plazma protein kaskat sistemlerinin aktivasyonudur. Bu sırada salınan mediatörlerin yapımındaki değişiklikler ve hücrel reaksiyonların ileri derecede aktifleşmesine bağlı olarak proinflamatuvar ve antiinflamatuvar denge bozulur.

Gram negatif bakterilerin hücre duvarı komponentleri (endotoksinler), sepsisi tetikleyen moleküllerin başında gelir. Endotoksinlerin ortaya çıkardığı yanıt, pro ve antiinflamatuvar mediatörler (sitokinler, pıhtılaşma faktörleri, adezyon molekülleri, miyokardiyal deprese edici yapılar) ile birlikte hücrel ve humoral yolu kapsar. Konakçı patojene karşı kompleman sistemini, akut faz proteinlerini ve

hücresel elemanlardan (monosit, makrofaj, nötrofil, doğal öldürücü hücreler) oluşan bağışıklık sistemini harekete geçirir. Bu bağışıklık sisteminin kontrolsüz aktivasyonu, aşırı inflamatuvar yanıt aracılığı ile doku hasarı ile sonuçlanabilir.

Endotel sepsiste inflamasyonun kaynağı ve hedefidir. Normal şartlar altında endotel antikoagülan/antitrombotik özellikler taşır. Bunu doku faktörü inhibitörleri, trombomodülin, nitrik oksit ve prostosiklin salınımı ile sağlar. Son yıllarda sepsis patogenezinde endotel hücrelerinin anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Bakteri ile karşılaşan hücre vasküler endotel hücreleridir. Bu karşılaşma sonucunda hızla inflamatuvar mediatörler salınır. Mediatörlerin aşırı salımı sonucu oluşan endotel hasarı sepsisin klinik bulguları ve komplikasyonlarının çoğunu açıklar.

Sepsisli bebeklerde TNF- α salınan ilk proinflamatuvar sitokindir. Bunu IL-1, IL-6 ve IL-8 takip eder. TNF- α ve IL-1 biyolojik olarak bağlantılıdır ve sinerjist etkiyle inflamasyonu ilerleterek sepsisin klinik bulgularının çoğundan sorumlu olurlar.

Gram pozitif ve gram negatif bakterilere bağlı sepsiste proinflamatuvar sitokin yanıtı ve ortaya çıkan klinik farklıdır. Gram pozitif infeksiyonlarda sitokin yanıtı ve nitrik oksit (NO) üretimi endotoksine bağlı gelişen gram negatif infeksiyonlara kıyasla daha azdır. Gram negatif şok patogenezinde TNF- α , IL-6 ve NO kritik mediatörlerdir.

Nitrik oksit nitrik oksit sentaz ile argininden sentezlenir. Septik şok sırasında endotoksin, PAF, IL-1, ve TNF- α 'ya yanıt olarak endotel tarafından aşırı NO yapılması vazodilatasyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve endotel tarafından proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun azalması ile sonuçlanır. Yapılan çalışmalar NO'nun pediatrik sepsiste önemli bir mediatör olduğunu ortaya koymuştur. NO üretimi: 1) yenidoğan ve pediatrik sepsislerde artar. 2) Hastalığın ciddiyeti ve inflamasyonun derecesi ile korelasyon gösterir. 3) Sepsisin başlangıcında artar, iyileşme döneminde azalır.

Sepsisin klinik gidişi bebekten bebeğe ciddi farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığı bebeğin sepsis öncesi sağlık durumu, kazanılmış immünite, patojene bağlı farklılıklar gibi genetik olmayan faktörlerin yanında bebeğe ait genetik farklılıkların da açıklayabileceği düşünülmektedir. Inflamatuvar mediatörleri kodlayan genlerdeki farklılıklar inflamatuvar yanıtta genetiğin rolünü belirlemektedir. Sitokin yapım ve salınımı, NO sentaz aktivitesi gibi konularda bebeğin genetik olarak belirlenen kapasitesi sepsis kliniğindeki geniş farklılığı açıklayabilir. Nadir gen bozuklukları bazı mikroorganizmalara karşı oluşan sepsisin fatal seyretmesine neden olabilir. İnflamasyonun endojen mediatörlerini kodlayan genlerdeki polimorfizm inflamatuvar yanıt aktivasyonundaki farklılığa genetik predispozisyon yaratır. Bu nedenle son zamanlarda sepsise karşı genetik duyarlılık konusundaki çalışmalar hız kazanmıştır.

Kaynaklar

1. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and clinical manifestations. Crit Care Clin 2000; 16:179-92.
2. Baltimore RS. Neonatal sepsis:epidemiology and management. Paediatr Drugs 2003;5:723-40.
3. Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment BMJ 2003; 326:262-6.
4. Cole FS. Infections and immunologic defence mechanisms Taeugah HW, Ballard RA, Avery ME (ed) Schaffers and Avery's Disease of Newborn (7th ed) Philedelphia: WB Saunders Co., 1998:435-40.
5. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. Crit Care Med 2001;29:21-7.
6. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. Remington JS, Klein JO (ed) Infectious Disease of the fetus and infant (5th ed) Philedelphia: WB Saunders Co., 2001:944-98.
7. Del Vecchio A, Laforgia N, Capasso M, Iolascon A, Latini G. The role of molecular genetics in the pathogenesis and diagnosis of neonatal sepsis. Clinics in Perinatology 2004; 31 (1):53-68.
8. Hack CE, Aarden LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. Adv Immunol 1997;66:101-95.
9. DaviS AE, Cai S, Liu D. The biological role of the C1 inhibitor in regulation of vascular permeability and modulation of inflammation. Adv Immunol 2004;82:331-63.