

Yenidoğan Sepsisli Olgularda Serum C3 ve C4 Düzeyleri

Celal Devocioğlu¹, Murat Söker¹, Leyla Çolpan², Mahmut Mete³, Metin Kılıncı¹

Özet: Neonatal dönemdeki infeksiyonların erken tanısında kompleman aktivasyonunun değerini araştırmak amacı ile 18 neonatal sepsis ve 12 sağlıklı yenidoğanda serum C3, C4 düzeyleri ölçüldü. Serum C3 düzeyi çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0.05$). Serum C4 düzeyi arasında ise belirgin farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). C3 düzey yüksekliğinin erken tanıda yararlı olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, sepsis, C3, C4.

Summary: C3 and C4 levels of cases with newborn sepsis. Serum C3 and C4 levels were measured in 18 newborn sepsis and 12 healthy newborn, complement activation for early diagnosis of infection in neonatal period. It was found that serum C3 levels were higher in patients group according to the control group ($p < 0.05$). There is no difference between patients and control group serum C4 levels ($p > 0.05$). It was concluded that serum C3 level could be a significant test for the early diagnosis of newborn sepsis.

Key Words: Newborn, sepsis, C3, C4.

Giriş

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbiditede rol oynayan en büyük etmenlerden biri, bakteriyel infeksiyonların neden olduğu neonatal sepsistir (1-3). İnfeksiyonun neonatal dönemde erken tanısı yenidoğanın mortalite ve morbiditesinde önem arzeder. Kompleman sistemi aktivasyonunun bakteriyel infeksiyonun erken ve spesifik tanısını koydurabileceği konusunda araştırmalar oldukça çeşitlidir (4-7).

Kompleman sistemi patojenik mikroorganizmalara karşı nakçıyı koruyan 20-30'dan fazla proteinden oluşur (6). Kompleman sistemi antijen-antikor sistemi ve/veya direkt olarak bakteri tarafından aktiflenir. Komplemanın aktivasyonu polimorf nüveli lökositlerin aktivitesini ve diğer fagositik hücreleri düzenler, sayılarının ve hareketlerinin yönüne yardımcı olur, antijen-antikor komplekslerinin aktivitesini kontrol eder. Bazı antikorların yapımının regülasyonu, prostaglandin sentezi ve B hücresi proliferasyonunun kontrolü de kompleman aktivitesi ile ilgilidir (6-12).

Kompleman aktivatörlerinin (özellikle C3a, C5a) sistemik vasküler direnci azalttığı, vasküler permeabiliteyi artırdığı ve böylece sepsis sendromunda rol oynadığı düşünülmektedir (1). Biz de yenidoğan infeksiyonlarında kompleman düzeylerini değerlendirmek ve sepsisteki rolünü araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

Yöntemler

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesi'nde 1994 yılında takip edilen 18 (11 erkek, 7 kız) neonatal sepsisli ve 12 (7 erkek, 5 kız) sağlıklı bebek çalışma kapsamına alındı. Sepsisli olguların ortalama gestasyon yaşı 31.4 ± 1.5 hafta, ortalama ağırlıkları 2250 ± 300 gram ve ortalama yaşları 7 ± 5.2 gün olarak belirlendi. Kontrol grubunun ortalama gestasyon yaşı 33 ± 3 hafta, ortalama ağırlıkları 2300 ± 230 gram ve ortalama yaşları 8.6 ± 6.7 gün olarak belirlendi.

30 olgumuzun 27'sinde burun, göbek sürüntüleri ile kan, idrar, dışkı kültürleri yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları (periferik yayma, kültür, trombosit sayısı, C-reaktif protein) ile sepsis olarak değerlendirilen olgular ile tamamen normal olan infanlardan steril tüplere 3 ml düz kan alındı. İmmünoturbidimetrik metod ile SERA-PAK immuno (Ames Division, Miles lt, İngiltere) kitleri kullanılarak serum C3 (6803) ve C4 (6804) düzeyleri ölçüldü.

Elde edilen veriler iki bağımsız grubu test eden ve eşler arası karşılaştırma yapan Student t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiki analizde kişisel Macintosh LC III bilgisayarın Stat-View programından faydalanıldı.

Sonuçlar

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesi'nde takip edilen 30 olgudan sepsis şüpheli 18 olgunun 11'inde kan kültüründe etken üretildi (Grup B streptokok 5, *Staphylococcus epidermidis* 3, *Escherichia coli* 2, *Proteus* 1). 18 neonatal sepsisli olgu ile kontrol grubu yaş ortalaması, ortalama ağırlık, gestasyon yaşı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Serum C3 düzeyi sepsisli 18 olgumuzda 187.38 ± 54 mg/dl, C4 düzeyi 27.72 ± 10.75 mg/dl; kontrol olgularında ise C3, 94 ± 36.6 mg/dl, C4 22.91 ± 8.95 mg/dl olarak bulundu. Serum C3 düzeyi sepsisli olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($t = 2.715$, $p < 0.05$), C4 düzeyi yönünden istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($t = 0.381$, $p > 0.05$) (Şekil 1).

İrdeleme

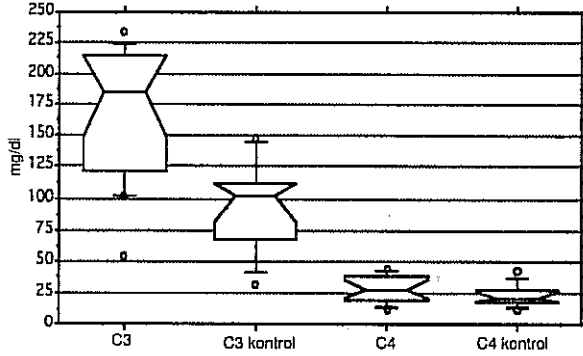
Sepsis sıklıkla kompleman sisteminin aktivasyonu, koagülasyon ve fibrinolitik değişiklikler ve birçok sitokinlerin salınımı ile birliktedir (13). Yıllardır endotoksinin septik şoka benzeyen bir klinik sendrom meydana getirebildiği bilinmesine rağmen, bakteriyel endotoksin tetiği çekmesiyle endojen mediyatörlerin salgılanması sonucu meydana gelen septik şokun birçok özelliği yakın zamanlarda açıklığa kavuşmuştur (13). Kompleman sisteminin aktivasyonuyla C3 ve C5 aktive olur. Anafilatoksinlerden olan C3a ve C5a potansiyel mediyatörlerdir. Vasküler permeabiliteyi artırır ve sistemik vasküler direnci azaltırlar ki bunlar da sepsis sendromuna yol açarlar. C3a ve C5a lökopeni ve hipotansiyon gibi hemodinamik ve hematolojik değişiklikler meydana getirebilirler. Son zamanlarda anafilatoksin C5a'nın; tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve monositlerin yaptığı IL-6'ya benzeyen sitokinlerin üretimini yapabileceği gösterilmiştir. İmmün sistemin başlangıçta ürettiği C5a'nın bu sitokinlerin yapımını oluşturmakla immün cevabı güçlendirdiği düşünülmektedir (14).

Çalışmamızda 18 neonatal sepsisli olgu ile kontrol grubu yaş ortalaması, ortalama ağırlık, gestasyon yaşı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Serum C3 düzeyi sepsisli olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($t = 2.715$, $p < 0.05$), C4 düzeyi yönünden istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($t = 0.381$, $p > 0.05$). Peakman ve arkadaşları (6) 56 yenidoğanda kompleman

(1) Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

(2) Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır

(3) Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır



Şekil 1. 30 olgunun serum C3 ve C4 düzeyleri.

ürünlerinden Ba ve C3d'nin sepsis grubunda yüksek olduğunu buldukları halde, C4d düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı bulmamışlardır. Dofferhoff ve arkadaşları (12) ise 20 erişkin sepsisli vaka üzerinde yaptıkları çalışmada başvurudaki C3a düzeyinin yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile pozitif ilişkili olduğunu tespit etmişler ve yüksek C3a düzeylerinin fatal sonuçlarla birlikte olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca C3a düzeyi ile ortalama arteriyel basınç ve antitrombin III düzeyleri arasında tersine bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (12). Aynı çalışmada plazma kompleman aktivasyon ürünü C3a ile birlikte C3d'nin plazma düzeylerinin hemen hemen tüm septik hastalarda anlamlı bir şekilde artmış olduğu saptanmış, TNF, IL-6 ve PAI düzeyleri de tüm septik hastaların plazmasında artmış olarak bulunmuştur. Dofferhoff ve arkadaşları (12) non-septik hastalarda bu mediyatörlerin düzeylerinin tayin edilemez düzeyde ya da septik gruptan anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğunu vurgulamış ve kompleman sisteminin aktivasyonu, sitokin akışı ve PAI salınımının insan sepsis patogenezinde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Robinson ve arkadaşları (15) çalışmalarında periferik vazodilatasyonun, hipotansiyonun ana sebebi olduğunu ileri sürmüş ve sepsisin fatal komplikasyonlarını da endotel hasarının oluşturduğunu savunmuşlardır C3a ve C5a anafilatoksinleri sepsise yol açan azalmış sistemik vasküler permeabilitede potansiyel araçlardır. Oksijen radikalleri gelişimi ve nötrofil komplemanlarının aktive ettiği elastaza benzeyen proteazlar lökosit agregasyonu meydana getirebilir ve endotel hücrelerin permeabilitesini bozabilirler. Dofferhoff ve arkadaşları (12) C3a ve antitrombin III arasında tersine bir ilişki saptamıştır. Bu bulgular kompleman aktivasyonu ve sitokin akışının aktivasyonunun insanlardaki sepsiste yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) nedeni olabileceğini göstermektedir. Aynı araştırmacılar kompleman sisteminin, sepsis patogenezinde gerekli olduğunu hipotansiyon ve DIC benzeri fatal komplikasyonların bazısının gelişiminde yer alabileceği sonucuna varmışlardır.

Biz hastalarımızda C4 düzeyini normal bulduk. Bu yüzden C3 aktivasyonunun alternatif veya klasik yoldan olup olmadığını belirleyemedik. Bu bulgularımız Dofferhoff ve arkadaşları (12) ve Peakman ve arkadaşları (6)'nın bulgularına uymaktadır. Fearon

ve arkadaşları (16) şok ve bakteriyemili hastalarda properdin, faktör B, C3 ve geç kompleman komponentlerinde, alternatif yolun aktive olduğunu düşündüren anlamlı bir artış saptamıştır. Hack ve arkadaşları (13) sepsisli 48 hastada farklı mediyatörlerin rollerini araştırmışlar ve C3a ve C4a düzeylerinin hastaların % 96 ve % 89'unda yükseldiğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak neonatal periyotta da sepsisli olgularda bakteriyel endotoksinin tetikçi mekanizma olduğu ve serum C3 düzeyi artışının erken tanıya yardımcı olabileceği kanaatine vardık. Bunun, mortalitesi oldukça yüksek bir hastalık olan neonatal sepsiste erken tanı koymadaki güçlükleri aşmaya katkıda bulunacağı inancındayız.

Kaynaklar

1. Siegel J, Mc Cracken G. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 304: 642-7
2. Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale. *Am J Dis Child* 1982; 135: 140-4
3. LaGamma EF, Drusin LM, Mackles AW, Machalek S, Auld PAM. Neonatal infections. *Am J Dis Child* 1983; 137: 838-41
4. Anonymous. Neonatal bacteraemia. Diagnosis and management [Editorial]. *Br Med J* 1979; 1385: 6
5. Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 1036-41
6. Peakman M, Senaldi G, Liosis G, Gamsu HR, Vergani D. Complement activation in neonatal infection. *Arch Dis Child* 1992; 67: 802-7
7. Mahoney JR, Beukler BA, LeTrang N, Vine W, Ikeda Y, Kawakami M, Cerami A. Lipopolysaccharide-treated raw 264.7 cells produce a mediator that inhibits lipoprotein lipase in 3T3-L1 cells. *J Immunol* 1985; 134: 1673-5
8. Beutler B, Mahoney J, LeTrang N, Pekala P, Cerami A. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced raw 264.7 cells. *J Exp Med* 1985; 161: 984-95
9. Beutler B, Greenwald D, Humes JD, Chang M, Pan Y, Mathison J, Ulevitch R. Identification of tumor necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985; 16: 552-4
10. Vellengu E, Rambaldi A, Ernst TJ, Ostapovicz D, Griffin JD. Independent regulation of M-CSF and G-CSF gene expression in human monocytes. *Blood* 1988; 71: 1529-32
11. Dinarello CA. Rhebiology of interleukin 1 and comparison to tumor necrosis factor. *Immunol Lett* 1987; 16: 227-32
12. Dofferhoff AS, De Jong HJ, Bom VJ, et al. Complement activation and the production of inflammatory mediators during the treatment of severe sepsis in humans. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 197-204
13. Hack JC, Nuijens JH, Strack van Schijdel RJM, et al. A model for the interplay of inflammatory mediators in sepsis-a study in 48 patients. *Intensive Care Med* 1990; 16: 187-91
14. Scholz W, Mc Clurg MR, Cardenas GJ, et al. C5a-mediated release of interleukin 6 by human monocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 57: 297-307
15. Robinson JA, Klodnycky MI, Loeb HS, et al. Endotoxin, prekallikrein, complement and systemic vascular resistance. *Am J Med* 1975; 59: 61-7
16. Fearon DT, Ruddy S, Schur PH. Activation of properdin pathway of complement in patients with gram-negative bacteremia. *N Engl J Med* 1975; 292: 937-51