

ÇOCUKLARDA SEPSİS VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARINDA MEZENKİMAL KÖK HÜCRE (MKH) VE KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Halil ÇELİK¹
Nesrin CEYLAN²

GİRİŞ

Çocuklarda gerek sepsis gerekse de menenjit ve ensefalit gibi santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarındayeni bir tedavi modalitesi olan mezenkimal kök hücre (MKH) ve kök hücre tedavisi kullanımı ile ilgili çoğu deneysel olmak üzere kısıtlı miktarda veri mevcuttur. Sepsis; enfeksiyon ile uyarılan bağışıklık sistem anormalliği, dolaşım bozukluğu ve uç organ yetmezliği ile birlikte olan sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ile karakterize klinik bir sendromdur. Çocukluk çağında sepsis, yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluklarına yol açar ve çocuklar için önde gelen ölüm nedenlerinden biridir.¹⁻² Pediatrik sepsis tanısı şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyonla SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) birlikteliği olarak tanımlanmaktadır.³ SIRS tanımı ise SIRS en az bir tanesi anormal vücut ısısı ya da lökosit sayısı olmak üzere aşağıdakilerden 2 tanesinin varlığı ile konulmaktadır³:

- » Kor vücut sıcaklığı (rektal veya oral) 38.5 C'den yüksek veya 36 C'den düşük
- » Taşikardi
- » Taşipne
- » Yaş için anormal yüksek veya düşük lökosit sayısı (>%10 olgunlaşmamış nötrofiller)

SEPSİS

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Çocukluk çağında sepsisi yönetmenin en önemli ve en zor kısımlarından biri erken teşhistir. Özellikle zayıf perfüzyon belirtileri (soğuk ekstremiteler, soluk/benekli cilt, azalmış periferik nabız, santral-periferik nabız arası fark, uzamış kapiler yeniden dolun süresi, bilinç değişikliği, azalmış diürez gibi)varlığında sepsisten şüphelenilmelidir.⁴ Sepsis şüphesi sonrasında yaklaşım ve yönetim basamakları; ilk stabilizasyon (oksijen ve iv sıvı desteği, kateterizasyon), sıvı refrakter şok mevcut ise gerekirse vazodilatör destek, antibiyotik uygulaması, glikoz ve elektrolit anormallikleri varsa düzenlenmesini içermektedir.⁵ Özellikle olası etkene yönelik antibiyotik tedavisi en geç sepsis düşünüldükten sonraki ilk bir saat içinde verilmelidir.^{4,6-7}

Sepsis, inflamatuvar yanıt ve immün disfonksiyon sürecinde çeşitli proinflatuar faktörlerin birikmesinden kaynaklanır.⁸ Gelişen yoğun bakım imkanları ve antibiyotik tedavisindeki gelişmelere rağmen, sepsis mortalitesinin yüksek seyretmesi sağkalımı artırmak ve klinik sonuçları iyileştirmek için yeni bir tedavi gerekliliğini ortaya koymaktadır.⁹

¹ Doç. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, dr.hcelik-40@hotmail.com ORCID ID: 0000-0002-2022-2909

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Nöroloji BD., dmesrinceylan@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5844-1261

talite ve morbiditesi, artan antibiyotik dirençleri, ayrıca COVID-19 pandemisinde görüldüğü gibi mikroorganizmaların olası genetik mutasyonları ile birlikte MKH'lerin literatürdeki kısıtlı sayıda çalışmadaki olumlu terapötik etkileri göz önünde bulundurulduğunda sepsis ve menenjit tedavisinde MKH'lerin kullanımını ile ilgili daha fazla sayıda ve kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
2. Osterman MJ, Kochanek KD, MacDorman MF, et al. Annual summary of vital statistics: 2012-2013. *Pediatrics* 2015;135(6):1115-25.
3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine* 2005;6(1):2-8.
4. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009;37(2):666-88.
5. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 Feb;35(1):123-38.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
7. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: Implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014;5(1):80-97.
8. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):62-75.
9. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840-51.
10. Davis FM, Schaller MA, Dendekker A, et al. Sepsis Induces Prolonged Epigenetic Modifications in Bone Marrow and Peripheral Macrophages Impairing Inflammation and Wound Healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Nov;39(11):2353-66.
11. You J, Fu Z, Zou L. Mechanism and Potential of Extracellular Vesicles Derived From Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Infectious Diseases. *Front Microbiol*. 2021 Oct 26;12:761338.
12. Song Y, Dou H, Li X, et al. Exosomal miR-146a Contributes to the Enhanced Therapeutic Efficacy of Interleukin-1 β -Primed Mesenchymal Stem Cells Against Sepsis. *Stem Cells*. 2017 May;35(5):1208-21.
13. Yao M, Cui B, Zhang W, et al. Exosomal miR-21 secreted by IL-1 β -primed-mesenchymal stem cells induces macrophage M2 polarization and ameliorates sepsis. *Life Sci*. 2021 Jan 1;264:118658.
14. Wang X, Gu H, Qin D, et al. Exosomal miR-223 Contributes to Mesenchymal Stem Cell-Elicited Cardioprotection in Polymicrobial Sepsis. *Sci Rep*. 2015 Sep 8;5:13721.
15. Costerus JM, Brouwer MC, Bijlsma MW, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Feb;30(1):135-41.
16. Shimada H, Fukasawa T, Ishimura Y. Expression of bovine myoglobin cDNA as a functionally active holoprotein in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biochem*. 1989 Mar;105(3):417-22.
17. Beaman MH. Community-acquired acute meningitis and encephalitis: a narrative review. *Med J Aust*. 2018 Nov 19;209(10):449-54.
18. Lyons JL. Viral Meningitis and Encephalitis. *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Oct;24(5, Neuroinfectious Disease):1284-97.
19. Richie MB, Josephson SA. A Practical Approach to Meningitis and Encephalitis. *Semin Neurol*. 2015 Dec;35(6):611-20.
20. Robinson CP, Busl KM. Meningitis and encephalitis management in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Oct;25(5):423-9.
21. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1849-59.
22. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):459-80.
23. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, et al; neoMen Study Group. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 15;59(10):e150-7.
24. GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators; Feigin VL, Vos T, Alahdab F, et al. Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990-2017: A Global Burden of Disease Study. *JAMA Neurol*. 2021 Feb 1;78(2):165-76.
25. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 1;65(3):359-63.
26. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, et al. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology*. 2014 Feb 4;82(5):443-51.
27. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1741-51.
28. Dagra A, Lyerly M, Lucke-Wold B. Encephalitis and Meningitis: Indications for Intervention. *Clin Res (Westerville)*. 2023;4(1):8. Epub 2023 Apr 26.
29. Ahn SY, Chang YS, Kim YE, et al. Mesenchymal stem

- cells transplantation attenuates brain injury and enhances bacterial clearance in *Escherichia coli* meningitis in newborn rats. *Pediatr Res*. 2018 Nov;84(5):778-85.
30. Kim YE, Ahn SY, Park WS, et al. Mesenchymal-Stem-Cell-Derived Extracellular Vesicles Attenuate Brain Injury in *Escherichia coli* Meningitis in Newborn Rats. *Life (Basel)*. 2022 Jul 11;12(7):1030.
 31. Sung DK, Chang YS, Sung SI, et al. Antibacterial effect of mesenchymal stem cells against *Escherichia coli* is mediated by secretion of beta-defensin-2 via toll-like receptor 4 signalling. *Cell Microbiol*. 2016 Mar;18(3):424-36.
 32. Kim S, Kim YE, Hong S, et al. Reactive microglia and astrocytes in neonatal intraventricular hemorrhage model are blocked by mesenchymal stem cells. *Glia*. 2020 Jan;68(1):178-92.
 33. Ahn SY, Chang YS, Sung DK, et al. Hypothermia broadens the therapeutic time window of mesenchymal stem cell transplantation for severe neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Sci Rep*. 2018 May 16;8(1):7665.
 34. Chen W, Huang Y, Han J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome. *Immunol Res*. 2016 Aug;64(4):831-40.
 35. Ahn SY, Park WS, Kim YE, et al. Vascular endothelial growth factor mediates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles against neonatal hyperoxic lung injury. *Exp Mol Med*. 2018 Apr 13;50(4):1-12.
 36. Walter, J.; Ware, L.B.; Matthay, M.A. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and sepsis. *Lancet Respir. Med*. 2014, 2, 1016–26.
 37. Salari V, Mengoni F, Del Gallo F, et al. The Anti-Inflammatory Properties of Mesenchymal Stem Cells in Epilepsy: Possible Treatments and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 18;21(24):9683.
 38. Anderson JD, Johansson HJ, Graham CS, et al. Comprehensive Proteomic Analysis of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Reveals Modulation of Angiogenesis via Nuclear Factor-KappaB Signaling. *Stem Cells*. 2016 Mar;34(3):601-13.
 39. Cunningham CJ, Redondo-Castro E, Allan SM. The therapeutic potential of the mesenchymal stem cell secretome in ischaemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Aug;38(8):1276-92.
 40. Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*. 2010 Dec;28(12):2229-38.
 41. Gupta N, Krasnodembskaya A, Kapetanaki M, et al. Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine *Escherichia coli* pneumonia. *Thorax*. 2012 Jun;67(6):533-9.