

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

**HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMLU HASTALARIMIZIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. UĞUR SARAÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

**HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMLU HASTALARIMIZIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. UĞUR SARAÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. BÜLENT ATAŞ

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Bülent ATAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her zaman destek olan sayın Prof. Dr. İsmail Reisli ve klinikteki tüm değerleri hocalarıma,

Hem iş hem de özel hayatımda sonsuz desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Şeyda GÜNEŞ SARAÇ'a

Berber çalıştığım tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastane personeline,

Eğitim hayatım boyunca anlayış ve desteğini hiç esirgemeyen fedakâr annem Gülbahar SARAÇ ve babam Selçuk SARAÇ'a çok teşekkür ederim.

EYLÜL, 2020

Dr. Uğur Saraç

ÖZET

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMLU HASTALARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. UĞUR SARAÇ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2020

AMAÇ: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (NEÜMTF) Pediatrik Nefroloji bilim dalında, Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) tanısı ile izlenen olguların yaş, cinsiyet, başvuru anındaki laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi ve prognoz ilişkisini belirlemeyi planladık.

YÖNTEM: Biz çalışmamızda polikliniğimizde 2009-2020 yılları arasında başvuran, 18 yaş altında 30 olguyu inceledik. Bu hastaların dosyalarını tarayarak yaş, cinsiyet başvuru, şikâyeti, başvuru yaşı, prodromal süre, başvuru laboratuvar değerleri, takiplerini tedavilerini ve tedavi prognoz ilişkisini inceledik. Dosyaların incelenmesinde, tanı ve takibi sırasındaki kayıt edilen bilgiler ve laboratuvar sonuçları dikkate alınarak veriler elde edilmiştir.

BULGULAR Çalışmaya katılan 30 olgunun 17'si kız (%56,7), 13'ü erkekti (%43,3). Olguların 19'u (%63,3) tipik HÜS, 11'i (%36,7) ise atipik HÜS olarak değerlendirildi. Olguların kliniğimize başvuru yaşı ortalaması $3,63 \pm 3,69$ yıldır. Tüm olguların şikâyetlerinin başlama zamanı ile hastaneye başvuru zamanı arasındaki süre ortalama $6,33 \pm 3,95$ gündür. Olgular en çok 19 (%63,4) ishal bu grubun içinde 8 (% 26,7) olgu kanlı ishal ve 6 (%20) olgu gros hematuri ile başvurmuştur. Olgularımızın 22 sinde (%73,3) hipertansiyon gelişti, 8 inde (%26,7) tansiyon normal aralıkta seyretti. Olguların 3'ünde (%10) seyir esnasında kronik böbrek yetmezliği gelişti. Ayrıca takipler esnasında 2 kardeş vakada (%6,6) nüks gelişti. Takipler sırasında 2 vaka (%6,6) exitus olmuştur. Takipler sırasında 17 hastada (%56,6) anüri gelişmiştir. Olguların hepsinde proteinüri mevcuttu ayrıca 28 olguda (%93,3) nefrotik düzeydeydi. Aynı olguların albümin düzeyleri azalmış olarak bulundu. Bununla birlikte tüm olgularda hematüri gözlemlendi. Bunun yanında 6 olguda (%20) gros hematüri gözlemlendi. Olgulardan 10'una (%33,3) Eculizumab tedavisi verildi. Dört vaka (%13,3) düzeli eculizumab almaktadır. Dört vakada (%13,3) proteinüri devam etmiş ilaçlı stabil klinik olarak takip

edilmektedir. Olguların 18'i (%60) diyaliz almıştır. Bunun 11'i (%36,6) periton, 7'si (%23,3) hemodiyalizdir. Olguların 16'sına (%53,3) atipik HÜS'lerin %91'ine tipik HÜS'lerin %36,8'ine TDP verilmiştir.

SONUÇ: Hemolitik üremik sendrom çocukluk yaş grubunda sık görülen trombotik mikroanjiyopatidir. Başvuru anındaki laboratuvar bulguları hastalığın seyri açısından yol gösterici olabilir. Anüri süresi 1 günün üzerinde olan olgularda hastanede yatış süresi uzamıştır. Diyaliz alan hastaların hastanede kalış süresi daha uzun görülmüştür. Hastalık için tanı koydurucu laboratuvar değerleri olan hemoglobin trombosit üre kreatinin LDH içinde ilk normla değere ulaşan trombosit (8 gün) en son üre (23 gün) olarak bulunmuştur. Eculizumab tedavisinin atipik HÜS vakalarında etkin olduğu görülmüştür. Verilen diğer tedavilerin prognoz açısından etkisi incelenmiş ve prognoz açısından anlamlı bir fark görülmemiştir

Anahtar kelimeler: hemolitik üremik sendrom, pediatrik nefroloji, akut böbrek yetmezliği, trombositopeni

ABSTRACT

EVALUATION OF OUR PATIENTS WITH HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

DR. UĞUR SARAÇ

DISSERTATION, KONYA, 2020

OBJECTIVE: We aimed to determine age, gender, laboratory findings at admission, treatment received and relationship with prognosis of cases which were being followed-up with diagnosis of hemolytic-uremic syndrome in Division of Pediatric Nephrology of Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine (NEUMTF).

METHOD: In our study, we examined 30 cases under 18 years of age who admitted to our outpatient clinic between 2009 and 2020. We reviewed our patients' files and examined their age, gender, admission complaints, duration of prodromic period, laboratory values at admission, follow-ups, treatments received and the treatment-prognosis relationship. In file review, information and laboratory results recorded at the time of diagnosis and during follow-up were taken into consideration and the data were obtained.

RESULTS: Of 30 cases included in the study; 17 (56.7%) were female and 13 (43.4%) were male. Of the cases; 19 (63.3%) were diagnosed with typical HUS and 11 (36.7%) with atypical HUS. Our cases' mean age of admission to our clinic was 3.63 ± 3.69 years. Mean time from beginning of the complaints and their admission to the hospital was 6.33 ± 3.95 days. 19 (63.4%) of the most common admission complaints of our cases were diarrhea, with 8 patients (26.7%) admitted with bloody diarrhea and 6 patients (20%) gross hematuria. Of our cases; 22 (73.3%) developed hypertension and 8 (26.7%) had normal blood pressure. Three of our cases (10%) developed chronic renal failure. In addition, during follow-ups 2 sibling patients (6.6%) had recurrence. During follow-ups 2 cases (6.6%) died, 17 patients (56.6%) developed anuria. All of the cases had proteinuria; in addition, in 28 cases (93.3%), it was at nephrotic level. Albumin levels of some patients were found to be decreased. Furthermore, all cases were found to have hematuria. 19 (33.3%) of the cases were given eculizumab treatment. Four cases (13.3%) are still given eculizumab regularly. Proteinuria persisted in four (13.3%) cases, which have a stable clinical course with medications. 18 (60%) of the cases received dialysis. Of these; 11 (36.6%) were peritoneal dialysis and 7

(23.3%) hemodialysis. Fresh frozen plasma was given to 16 (53.3%) of atypical HUS cases and 36.8% of typical HUS cases.

CONCLUSION: Hemolytic-uremic syndrome is thrombotic microangiopathy which is common in pediatric age group. Laboratory findings at admission may be a guide to course of the disease. Cases with duration of anuria longer than one day have longer duration of hospital stay. Duration of hospital stay of patients on dialysis has been found to be longer. Among hemoglobin, platelet, urea, creatinine and LDH levels, the laboratory findings diagnostic for the disease, the first one to reach normal range has been found to be LDH (8 days) and the last one to be urea (23 days). Eculizumab treatment has been determined to be effective in atypical HUS cases. Effect of other treatments given on prognosis has been examined and no significant difference in regard to prognosis has been determined.

Keywords: hemolytic-uremic syndrome, pediatric nephrology, acute renal failure, thrombocytopenia

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR.....	73
7. KAYNAKLAR.....	77

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.1 Tablo 1.Kompleman Bozuklukluęu ile Giden Atipik HÜS’de Kompleman Protein Düzeyleri.....	29
Tablo 4.1. Katılımcıların Cinsiyetlerine ve Tipik-Atipik Olma Durumlarına göre Sıklık Analizleri.....	45
Tablo 4.2. Katılımcıların Başvuru Yaşları ve Şikâyetin Başlama Zamanına ilişkin Betimsel Bulgular.....	45
Tablo 4.3. Hastaların Başvuru Şikâyetlerine Sıklık Analizi Sonuçları.....	46
Tablo 4.4. Böbrek Dışı Organ Tutulumuna ilişkin Sıklık Analizi Sonuçları.....	47
Tablo 4.5. Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre, Kreatinin ve LDH Ölçümlerine İlişkin Medyan ve Q1-Q3 Değerleri.....	47
Tablo 4.6. Olguların Kan Ölçümlerine ilişkin Değerler	49
Tablo 4.7. Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre ve Kreatinin Ölçümlerinin Normale Dönme Sürelerine İlişkin Medyan ve Q1-Q3 Değerleri.....	50
Tablo 4.8. Olguların Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre, Kreatinin ve LDH Ölçümlerine İlişkin Değerlerinin Tipik Atipik Olma Durumuna göre Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.9. Olguların Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre, Kreatinin ve LDH Ölçümlerine İlişkin Değerlerinin Cinsiyetlere göre Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.10. Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre ve Kreatinin Ölçümlerinin Olguların Diyaliz Alıp Almamalarına göre Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.11. Olguların Kan Ölçümlerine ilişkin Değerlerin Tipik-Atipik Olma Durumuna göre Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.12. Farklı Anüri Süresine Sahip Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	55
Tablo 4.13. Olguların Anüri Süresi ve Son Durumunun Oranları.....	56
Tablo 4.14. Faklı Diyaliz Türleri Uygulanan ya da Diyaliz Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	57

Tablo 4.15. Farklı Diyaliz Türü ve Olguların Son Durumunun Oranları.....	57
Tablo 4.16. Faklı Cinsiyetteki Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	58
Tablo 4.17. Olguların Cinsiyeti ve Son Durumunun Oranları.....	58
Tablo 4.18. Antibiyotik Kullanan ve Kullanmayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	58
Tablo 4.19. Olguların Antibiyotik Kullanımı ve Son Durumunun Oranları.....	59
Tablo 4.20. Kanlı İshalle Gelen Olguların Antibiyotik Kullanıp Kullanmama Durumuna göre Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	59
Tablo 4.21. Kanlı İshalle Gelen Olgularda Antibiyotik Kullanımı ve Olguların Son Durumunun Oranları.....	60
Tablo 4.22. Eculizumab Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	60
Tablo 4.23. Eculizumab Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları.....	61
Tablo 4.24. Heparin Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	61
Tablo 4.25. Heparin Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları.....	61
Tablo 4.26. TDP Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	62
Tablo 4.27. TDP Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları.....	62
Tablo 4.28. Steroid Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	63
Tablo 4.29. Steroid Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları.....	63
Tablo 4.30. E Vitamini Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler.....	63
Tablo 4.31. E Vitamini Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları.....	64

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. Enterohemorajik E. Coli'nin yol açtığı STEC-HÜS'de Stx'in etkileri.....	17
Şekil 2. Enterohemorajik E. Coli'nin klinik seyri.....	19
Şekil 3. Kompleman sistemi.....	24
Şekil 4. Başlangıç Yaşına Göre HÜS Ayırıcı Tanısı.....	32
Şekil 5. Tanısal algoritma ve Atipik HÜS için tedavi seçenekleri	33



SİMGELER VE KISALTMALAR

HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
TMA	: Trombotik Mikroanjyopati
Stx	: Shiga-toksin
MAHA	: Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülapati
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
CFH	: Kompleman faktör H ()
CFI	: Kompleman faktör I
DVT	: Derin Ven Trombozu
ALL	: Akut Lenfolastik Lösemi
PD	: Periton diyalizi
PIP2	: Polifosfoinozid
DAG	: Diaçilgliserol
IP3	: İnozitol Trifosfat
PA	: Fosfatidik Asit
PKC	: Protein kinaz C

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) özellikle gelişmiş ülkelerde akut böbrek hasarının en sık nedenlerinden biri olan; akut böbrek hasarı, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden bir trombotik mikroanjiyopatidir (TMA). Hemolitik üremik sendromun (HÜS) çocuklardaki en yaygın nedeni (%90) Shiga-toksin (Stx) üreten Escherichia coli (E. coli)'dir ve tipik HÜS olarak adlandırılır. Başlıca tipik ve atipik HÜS olmak üzere iki grup olarak tanımlanmıştır.

Son yıllarda, genetik çalışmalar ve hastalık konusunda tecrübe ve farkındalık nedeniyle atipik HÜS vaka sayısından artış görülmektedir. Atipik HÜS'lü olguların büyük kısmını kompleman ilişkili HÜS'ler oluşturur ve kompleman sisteminin genetik ya da sonradan oluşan bozukluklarından kaynaklanır (Geerdink LM ve ark, 2012).

Hemolitik üremik sendrom çocuk yaş grubunda uzun süre anüri ve şiddetli klinikle seyredebilmektedir. Olguların %10'unda kronik böbrek yetmezliğine ilerleme görülebilmektedir. Tedavi öncelikle destek tedavisi olmakla birlikte özellikle atipik HÜS vakalarında son yıllarda eculizumab kullanılmaya başlanmış ve büyük fayda görülmüştür.

Bu çalışmamızda kliniğimizde takibi yapılan olguların dosyalarını geriye doğru inceleyerek başvuru anındaki klinik ve laboratuvar bulgularını, uygulanan tedavileri ve bu tedavilerin prognozla ilişkisine vurgu yapmayı amaçladık.

1.GENEL BİLGİLER

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ilk kez 1955 yılında Gasser ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir trombotik mikroanjiyopatidir (TMA). Özellikle gelişmiş ülkelerde akut böbrek hasarının en sık nedenlerindedir. Klasik klinik triadı akut böbrek hasarı, mikroanjiyopatik hemolitik anemi (hemoglobün değeri için yaşa ve cinsiyete göre normal düzeyin altında olması) ve trombositopenidir (trombosit düzeyinin <150000/mm³). Trombotik mikroanjiyopati, eritrositlerin dolaşımında parçalanması sonucu gelişen mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve mikrovasküler tromboz ile karakterize bir grup hastalığı tanımlar. Patolojik lezyon arteriol ve kapiller duvarlarındaki kalınlaşma, endotel şişmesi ve hasarlanmasıdır. Fibrin ve trombositlerden zengin trombuslar damar lümeninde tıkanıklıklara yol açar. Böbrek başta olmak üzere beyin, kas, GİS, deri ve akciğerler dâhil birçok organı etkileyen sistemik bir hastalıktır. Zemininde mikroanjiyopatinin olduğu ciddi anemi, periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositler, retikülositoz, trombositopeni ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinde artış görülür (Resove M 2014; Ruggerenti P 2001).

Trombotik mikroanjiyopatiler farklı neden ve patogeneze sahip hastalıkları içeren bir grubu anlatır. Temelde iki hastalık grubu mevcuttur; HÜS ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) (Zheng XL ve ark 2008). Bu hastalıklar birbiri yerine kullanılmış ve klinik bulgularla ayrılmaya çalışılmıştır. Şimdiki verilerimiz iki hastalığın kendine ait nedenleri ve patogenezleri olduğu yönündedir. Trombotik trombositik purpura von Willebrand faktörü yıkan metalloproteinaz (ADAMTS 13) eksikliği ya da buna karşı oluşmuş antikor varlığında ortaya çıkar. ADAMTS 13 aktivitesinin düşük (<%10) olması ile HÜS'den ayrılır (Nester CM 2012; Cataland SR 2013).

Hemolitik üremik sendromun (HÜS) çocuklardaki en yaygın nedeni (%90) Shiga-toksin (Stx) üreten Escherichia coli (E. coli)'dir ve STEC-HÜS olarak isimlendirilir. Çocuk yaş grubunda, STEC-HÜS dışında kalan vakalar çoğunlukla atipik HÜS olarak isimlendirilir. Büyük kısmını kompleman ilişkili HÜS'ler oluşturur ve kompleman sisteminin genetik ya da sonradan oluşan bozukluklarından kaynaklanır (Geerdink LM ve ark 2012).

Uzun yıllar boyunca tipik HÜS, ishal ilişkili HÜS ile ve atipik HÜS ise ishal ilişkisiz HÜS ile eş anlamlı kullanılırdı. Ancak atipik HÜS olgularının %25-30'unda ishal öyküsünün

bulunması ve STEC HÜS olgularının %6-10'unun ishal olmadan meydana gelmesi nedeniyle ishal ilişkili ve ishal ilişkisiz terimleri giderek daha az oranda kullanılmaya başlanmıştır (Canpolat N 2015; Loirat C ve ark 2016).

Son yıllarda HÜS'ün patofizyolojisinin detaylı tespit edilmesi ve bununla birlikte kompleman ilişkili HÜS vakalarında genetik mutasyonların keşfedilmesi hastalığın, tanım, sınıflandırma ve tedavisinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Hemolitik üremik sendromun etiyolojik, patolojik ve klinik özellikleri baz alınarak farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Klinikte yakın zamana kadar tipik ve atipik HÜS sınıflaması kullanılmaktaydı. Yayımlanan son uluslararası uzlaşma raporunda tipik HÜS yerine STEC HÜS kullanılmıştır. Literatürde ishal ilişkili HÜS, tipik HÜS ve STEC HÜS terimleri aynı hastalığı ifade etmek için kullanılmıştır. Aynı raporda atipik HÜS tanımı için ciddi ADAMTS eksikliği veya STEC ilişkili olmayan veya altta yatan herhangi bir tıbbi durum (örneğin malignansi ilaçlar, otoimmün durumlar gibi) olmadan HÜS gelişen hastaları tanımlamak için kullanılması önerilmektedir (Loirat C ve ark 2016) Bununla beraber tipik HÜS tanımı hala net değildir. Şimdiye kadar atipik HÜS tanımı STEC HÜS dışındaki tüm HÜS vakalarını ifade ederken, artık bazı yazarlar tarafından sadece kompleman ilişkili HÜS'ü ifade etmek için kullanılmaktadır (Salvadori M ve ark 2013).

2.1.1. Shiga Toksin İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom

2.1.1.1. Epidemiyoloji

Pediyatrik yaş grubu HÜS'lerinin %90'ından STEC HÜS sorumludur. Shiga-toksin üreten enterohemorajik E. coli (EHEC) ya da Shigella dysenteria kaynaklı akut gastroenteritten sonra meydana gelir. En sık etken enterohemorajik E. coli'dir (%70). Sıklıkla pediyatrik yaş grubunu etkiler. On altı yaşından küçük çocuklarda insidans 0,6-1.4/100.000 iken beş yaşından küçük çocuklarda bu oran 6,1/100.000 olup daha sık görülmektedir. Altı aydan küçük hastalarda görülme sıklığı %5'ten azdır. Sonbahar ve yaz mevsiminde görülmekte olup daha çok kırsal bölgelerde görülür. Tipik HÜS, daha çok tek vaka şeklinde izlenirken gelirken, epidemiler de görülmüştür. Bulaş yollarından en sık görüleni hayvan dışkıları ile kontamine olan su ve besinlerin tüketilmesidir (Tarr PI ve ark 2005; Noris M ve ark 2009).

Hastalığın en sık serotipi *E. coli* O157:H7'dir (9). Bununla beraber 2011'de Almanya ile 15 Avrupa ülkesinde meydana gelen EHEC salgınında *E. coli* O104:H4 serotipi tespit edilmiştir (Ruggenenti P ve ark, 2011). Gerber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vakaların %43'ünde O157:H7 dışındaki serotipler bildirilmiştir. Bunlardan en sık görülenleri ise O26:H11/H- (%15), O157:H- (%10) serotipleridir (Yurdakök ve ark 2017).

Avustralya'da *E. coli* O111/H8/H serotipi ile hemorajik kolit ve HÜS tablolarıyla seyreden bir salgın meydana gelmiştir. Shigella dysenteria Tıp 1 ise STEC-HÜS vakalarının az bir kısmından sorumlu olup; Bangladeş, Güney Afrika ve Hindistan'da görülür. Hastalık seyri daha ciddi olup kronik böbrek hastalığına ilerleme riski daha yüksektir. (Piercefield EW ve ark 2010; Tozzi AE ve ark 2003).

2.1.1.2. Patogenez

Bağırsak florasında yer alan Escherichia Coli, fakültatif anaerob gram negatif bir basildir. İnsandaki enfeksiyon daha çok hayvan dışkıları ile kontamine olmuş besinlerin tüketilmesi sonucu meydana gelir. Büyükbaş hayvanlardan elde edilen ve iyi pişirilmemiş kıyma, çiğ süt ve süt ürünleri, içme suları, iyi temizlenmemiş marul, elma gibi meyve ve sebzeler en sık etkenlerdir. Yakın temas ile kişiden kişiye ve anneden bebeğe geçiş gösterilmiştir (Bell BP ve ark1994; Ulinski T ve ark2005).

Kontamine su ve yiyeceklerin alınması sonrası STEC bağırsak mukozasında kolonize olmakta ve sulu sıklıkla da kanlı ishale sebep olmaktadır. İntestinal epitel adezyonu sonrası STEC, Stx olarak isimlendirilen toksin salgılar. Bu toksin etkisi ve bir başka virülans faktörü olan hemolizinin etkisiyle intestinal hücreler inflamasyonu başlatan sitokinlerin salınımı stimüle edip makrofaj ve nötrofillerin inflamasyon alanına yönelmesini sağlar. (5). Bu durum, tipik olarak görülen kanlı ishale yol açar (Tarr PI ve ark 2005; Mariani-Kurkdjian P ve ark 2001).

Stx'in bağırsak lümeninden epitel hücresi ile alttaki doku arasındaki sıkı bariyeri geçmek için çeşitli yollar kullandığı önerilmiştir. Bu yollardan biri intimin adlı dış zar proteini aracılığıyla EHEC'in GİS epitel hücrelerine tutunmasıdır. Farklı bir yayında *globotetraosilseramid-4* (Gb4) reseptörlerinin de enterositlerde toksininin transportuna yardım ettiği bildirilmiştir (Zumbrun SD ve ark 2010). Bir diğer yol olarak da STEC enfeksiyonu seyri sırasında çekum ve çıkan kolon başta olmak üzere şiddetli mukozal yıkım

ve inflamasyona sebep olur. Bu da Stx'in enfeksiyonun seyri sırasında sızıntı yolu ile bu engeli geçebilmesine neden olur (Noris M ve ark2005; Schüller S ve ark 2011).

Escherichia coli O157: H7 *Shigella dizanteri* tip 1'e ait olan Stx'e yapısal olarak benzeyen Stx1 ve Stx2 isminde iki farklı toksin üretir. Stx1, stx ile hemen aynı yapıdadır fakat Stx2, Stx'e %55 oranında benzer ve klinik daha şiddetli seyredir. Stx HÜS ile daha yakından ilişkili iken, asemptomatik seyreden veya sadece ishale seyreden vakalarda Stx1 tespit edilmiştir. (Beşbaş ve Bilginer,2016) Toksin protein yapımını engelleyerek hücre yıkımına sebep olur (Milford D ve ark1990; Puri S ve ark 2002).

HÜS hastalarında kanda serbest Stx tespit edilememiştir. (51). Fakat sistemik enfeksiyonun meydana gelmesi için Stx'in kanda taşınıp hedef organa iletilmelidir. (50). Çalışmalarda Stx'in eritrositler, trombositler ve monositlerle taşındığı gösterilmiştir. Daha güncel çalışmalarda ise Stx'in polimorfonükleer lökositlerle daha etkin ve hızlı transport edildiği görülmüştür (Brigotti M ve ark2011; Te Loo DM ve ark 2000).

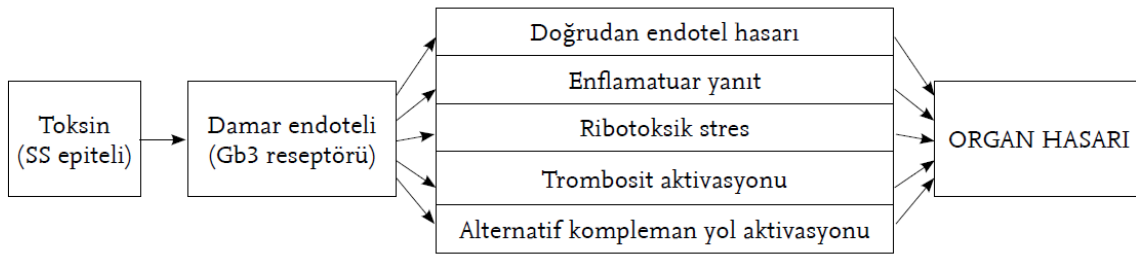
Taşınma sonucu hedef organa ulaşan toksin, B subuniti ile hedef organ endotelinde glikopeptid yüzey reseptörü *globotriaosylceramide* (Gb3)'e bağlanır. Gb3 reseptörleri böbrek glomerül ve tübül hücreleri, beyin ve kolon endotelinde yaygın olarak yer alır. Pediatrik hastalarda HÜS sıklığının sebebinin yetişkinlere oranla daha fazla Gb3 reseptörü bulundurması olarak öne sürülmüştür. Buna yönelik bir çalışmada Stx1 bağlanmasının çocuklarda glomerül ve tübüllerde erişkinlerde ise yalnızca tübüllerde meydana geldiği gözlenmiştir. (Lingwood C1994; Chaisri U ve ark2001).

Toksin B subunit ile endotele bağlanmasının ardından A subuniti ile intraselüler alana geçer. Lizozomlara uğramadan retrograd transport ile golgi aygıtı ve endoplazmik retikulumla iletilir. Ribozomal RNA'dan adenin nükleotidi kopartarak protein üretimini durdurur ve bunun sonucunda endotel hasarlanır, hücre ölümü indüklenir, inflamasyonda artış ve mikrovasküler tromboz meydana gelir. (Mukhopave ark 2013; Picard C ve ark2015).

Hastalığın patogenezindeki temel hadise endotel hücre hasarıdır. Endotel tabaka hasarlanması sonucu şişer, damar duvarı kalınlaşır ve damar lümeni daralır (Noris M ve ark 2005). Renal endoteldeki oluşan bu hasar, doku faktörü aracılığıyla ile endotelial alanı ve von Willebrand faktör (vWF) aracılığıyla subendotelial alanı da etkisi altına alır. Stx ile etkileşen vWF'in bir dis-integrin ve metalloproteinaz olan trombospondin tip 1 motif, member 13

(ADAMTS13) ile parçalanması gecikmekte ve trombüs oluşumuna sebep olmakta (Beşbaş ve Bilginer 2016). Glomerüler arteriyollerdeki trombüs patolojik incelemelerle görülür (Picard C ve ark 2015; Tarr PI ve ark 2005).

Hasarlanmış endotel hücrelerinden salınan inflamatuvar sitokinler trombüs oluşumunu ve dokudaki yıkımını şiddetlendirir. Bunun etkisiyle daha fazla nötrofilleri, monositleri ve makrofajlar olay yerine gelir ve TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinler salınır. Sitokinler bununla beraber Gb3 salınımını da arttırarak hücre ölümünün sürmesine neden olur (Picard C ve ark 2015). (Şekil 1)



Şekil 1. Enterohemorajik E. Coli'nin yol açtığı STEC-HÜS'de Stx'in etkileri (Canpolat N 2015) SS: sindirim sistemi; Gb3: globotriaosylceramide; Stx: Shiga-toksin

Stx'in P-selektin ve kompleman düzenleyici faktörleri etkilediği öne sürülmüştür. Stx kapiller endotelde P-selektin salınımını indükler. P-selektin alternatif yol aracılığıyla kompleman 3'ü (C3) aktifleyerek trombüse sebep olur (63). Son zamanlarda STEC HÜS'ün patofizyolojisinde komplemanın da rol alabileceği söylenmektedir (Noris M ve ark2012; Morigi M ve ark 2011).

Özet olarak Stx'in direk etkisi ile beraber, sitokinler, P selektin ve kompleman aktivasyonu üzerinden endotelde hasar meydana getirip mikroanjiopatiyi tetikler (Trachtman H ve ark 2012).

2.1.1.3. Klinik

STEC enfeksiyonları asemptomatik taşıyıcılıktan ishal, hemorajik kolit, HÜS ve ölümle seyredabilen geniş klinik spektruma sahiptir. STEC HÜS kontamine gıdanın alınması sonrası 1 ile 8 gün arasında, (ortalama 3 gün) ishal başlar. İshal başlangıçta suludur ve çoğunlukla bir veya iki günde olguların %70'inde kanlı hale gelir. Kusma %30-60 olguda görülürken ateş %30 hastada bildirilmiştir. Ateş görülme sıklığı daha azdır. Çoğu vakada ishal

kendi kendine geriler veya semptom başlangıcından 5 ile 8 gün içinde kaybolur. Sıklıkla ishalin başlangıcından yaklaşık 6 gün sonra HÜS meydana gelir. STEC ishali ardından olguların %5-15'inde HÜS meydana gelir (Beşbaş N ve ark 2006; Slutsker L ve ark 1997).

Bakterinin serotipi (O157:H7), toksinin çeşidi (Stx 2), yaş grubu (<5yaş), antibiyotik ve anti-motilite ilaç alımı, ateş, şiddetli ishal, kız cinsiyet, yüksek lökosit sayısı ve genetik faktörler HÜS gelişmesini etkileyen risk faktörleri olarak söylenebilir (Salvadori M ve ark 2013; Tarr PI ve ark 2006).

Hastalığın temel kliniğini hematolojik değerlerde ve böbrek fonksiyonunda bozukluk oluşturur. Halsizlik, iştahsızlık, ödem, bulantı ve kusma görülebilir. Bazı hastalarda idrarda azalma meydana gelebilir. Hastalığın triadı; mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarıdır. Klinik ve labaratuvar bu triad üzerine şekillenir (Canpolat N 2015).

Hematolojik bulguları anemi sebebiyle halsizlik, solukluk çarpıntı şeklindedir. Trombositopeni nedeni ile döküntüler olabilir fakat kanama nadirdir. Anemi, eritrositlerin mikrotrombüsler nedeni ile tıkanmış böbrek kapillerlerinden geçerken mekanik hasar nedeniyle hemoliz olması sonucu oluşur. Aneminin temel özellikleri, hemoglobinin 9 g/dL'den düşük (sıklıkla <8 g/dL), direkt Coomb's testinin negatif olması, retikülosit sayısında artış ve serum LDH düzeyinin yüksek olması, serum haptoglobulin düzeyinin düşmesi ile periferik yaymada parçalanmış eritrositlerin (şistositler, miğfer hücreleri) tespit edilmesidir. Trombosit sayısı 150.000/mm³'ten sıklıkla 60.000/mm³'ten azdır (Behrman RE ve ark 2000; Ruggenenti P ve ark 2001)

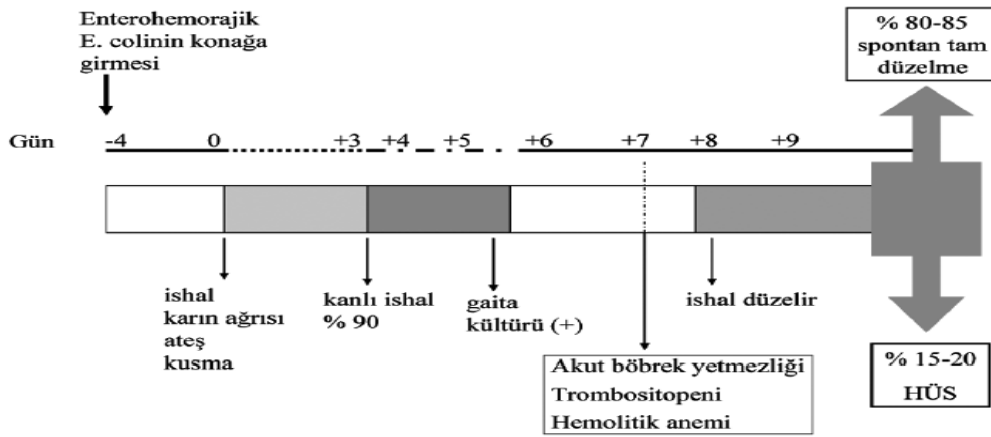
Hastalığın böbrek üzerine etki yelpazesi geniştir. Serum üre ve kreatinin düzeyinde artış, hematüri ve proteinüri hasarın önemli belirteçlerindedir. Hipertansiyon görülebilir. Bulgular TMA'ya sekonder iskemi nedeni ile meydana gelir. Preglomerüler arteriyoller ve glomerüler kapillerler duvarında kalınlaşma ve endotelde şişme sonucu lümende tıkanıklık oluşur. Oligüri veya anüri görülebilir. Vakaların yaklaşık yarısından fazlasında şiddetli böbrek hasarı dolayısıyla diyaliz gerekir (Gerber A ve ark 2002; Kielstein JT ver ark 2012).

Trombotik mikroanjiopati çeşitli organlar ve sistemlerde de iskemiye sekonder hasar meydana getirir. Bazı olgularda çoklu organ tutulumu ve buna bağlı ölüm olabilir. Vakaların %25-30'unda santral sinir sistemi etkilenmesine ait bulgular mevcuttur. Nörolojik etkilenmeler letarji, koma, inme, konvulziyon, kortikal körlük, beyin ödemi ve hemiparezi

gibi çeşitli ve çok sayıda bozukluklar ile ortaya çıkar. (Tarr PI ve ark 2005; Gerber A ve ark 2002).

Sindirim sistemi tutulumu sık görülür; ileum/kolon perforasyonu, hemorajik kolit, kolestaz ve geçici diyabete yol açan pankreatik tutulum şeklinde görülür. Kısa sürede meydana gelen şiddetli eritrosit yıkımı nedeniyle geçici safra çamuru veya safra kesesi taşı meydana gelebilir. Amilaz ve lipaz seviyesindeki asemptomatik artışlar sık görülür ve enteral beslenmeye kontrendikasyon değildir (De Buys RA ve ark 2007; Gerber A ve ark 2002).

Pulmoner tutulum bulguları daha çok sıvı yüküne sekonder akciğer ödemi, plevral mayi, pulmoner alveolar hemoraji ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) şeklinde ortaya çıkar. Myokard iskemisine bağlı Troponin I yüksekliği görülebilir (Brandt JR ve ark 1994; Askiti V ve ark 2004). Klinik seyir aşağıda özetlenmiştir. (Şekil.2)



Şekil 2. Enterohemorajik E. coli enfeksiyonunun klinik seyri.

2.1.1.4. Tanı

Yaklaşık iki hafta içinde ishal şikâyeti olan hastada aniden meydana gelen hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek hasarı ile klinik olarak tanı konur. Kesin tanı için STEC enfeksiyonunun kanıtlanması amacıyla hızla dışkı testleri yapıp dışkı kültürü alınmalı, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), serolojik testler ile Stx gösterilmeli ayrıca serumda E. coli O157: H7 antikor titresi bakılmalıdır. (Salvadori M ve ark 2013). STEC HÜS'lü olguların yalnızca %60'ında Stx tespit edilebildiği için gaitada toksin gösterilmemesi tanıyı dışlamaz.

Tanı için böbrek biyopsisi gerekli değildir fakat arada kalınan vakalarda yapılabilir. (Walker CLF ve ark 2012).

İshal olan olgularda STEC negatif geldiğinde STEC HÜS oranı düşüktür. ADAMTS aktivitesinin >%10 olması ile TTP dışlanır. Fibrinojen düzeyi, PT, aPTT'nin normal olması ile dissemine intravasküler koagülopati (DİK) dışlanır. Kan, plevra ya da beyin omurilik sıvı kültürlerinde üretilmemesi ve antijenin gösterilememesi ile pnömokok ilişkili HÜS dışlanır. Kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile etkenin gösterilememesi ile H.influenza ilişkili HÜS dışlanır. Kan homosistein, idrar ve kan metil-malonik asit düzeylerinin normal olması ile herediter kobalamin defekti dışlanır. Beraberlik gösteren başka bir hastalık, ilaç alımı ya da STEC dışı başka bir enfeksiyon varlığı ikincil HÜS tanısını düşündürür. İkinci basamak testler olarak kompleman düzeyleri ve genetik mutasyonları bakılır. Alternatif kompleman sistemiyle ilgili serolojik ve genetik testler (serum kompleman 3 (C3) düzeyi, kompleman faktör H ve I düzeyi), anti-faktör H antikör gösterilmesi, kompleman sistemine ait proteinlerin mutasyonları ayırıcı tanıda değerlendirilir (Canpolat N2015).

2.1.1.5. Tedavi

STEC HÜS için etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi yoktur. Temel tedavi destek tedavisinin verilmesidir. Yoğun bakım şartları ve destek tedavisinin düzenlenmesi ile HÜS vakalarının ölüm oranları azalmıştır. Bundan dolayı tüm HÜS hastaları nefroloji bölümünün takibine girmeli ve ihtiyaç halinde yoğun bakımda takip edilmelidir. Sıvı-elektrolit dengesinin takibi ve düzenlenmesi, hipertansiyonun kontrolü, ihtiyaç halinde diyaliz ve hematolojik parametrelerin düzenlenmesi tedavinin temelini oluşturur (Salvadori M ve ark 2013; Canpolat N 2015).

Sıvı elektrolit tedavisi hassas bir şekilde yapılmalıdır. Uygun sıvı tedavisi etkilenen organların perfüzyonunu artırarak hasarlanmanın azaltılmasını sağlar. Diüretiklere rağmen sıvı yüklenme bulguları olan, semptomatik üremi bulguları olan veya elektrolit tedavisine yanıtız elektrolit bozuklukları olan hastalarda diyaliz düşünülmelidir. Diyaliz uygulanması ve taze donmuş plazma verilebilmesi için gerekli büyük bir santral venöz damar yolu açılmalıdır. Diyaliz tedavisinin geciktirilmesi volüm yükü, pulmoner ödem ve miyokard enfarktüsü riskini artırır (Salvadori M ve ark2013; Canpolat N2015).

Trombosit süspansiyonunun trombozu artırma ihtimalinden dolayı hayatı tehdit edici kanama veya acil cerrahi işlem yapılması gerekmediği müddetçe transfüze edilmemelidir (Scheiring J ve ark 2008).

E. coli O104: H4 salgını döneminde Eculizumab (Ecu) verilen ve bu nedenle azitromisin profilaksisi başlanan hastalarda etkenin gaita ile atılımının azaldığı, bulaşma süresinin kısaldığı fakat HÜS sıklığında ve semptomlarında değişme olmadığı gösterilmiştir (Nitschke M ve ark 2012).

Farklı bir yayında vakalardan izole edilen O104:H4 suşuna, meropenem, fosfomisin, siprofloksasin ve kloramfenikol verilmiş ve salınan toksin miktarının azaldığı gözlenmiştir. (Nitschke M ve ark 2012; Corogeanu D ve ark 2012).

Eculizumab, kompleman aktivasyonunu bloke eden bir monoklonal C5 antikorudur. İlk defa paroksizmal noktürnal hemoglobinüri tedavisinde kullanılmıştır (Rother RP ve ark. ,2007). 2011 yılında kompleman ilişkili HÜS’de kullanıma girmiştir. Ülkemizde ishal eşlik eden HÜS hastalarında kısa süreli, sınırlı doz verilmesinin morbiditeye faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. STEC HÜS’ün nörolojik tutulumunda verilebilir (Lapeyraque AL ve ark2011; Alparslan C 2017).

Antikoagülan ve kompleman aktivitesini inhibe eden bir endotel membran proteini olan trombomodulinin (TM) rekombinant insan formunun HÜS hatalarında olumlu etkileri gösterilmiştir (Honda T ve ark 2013; Kawasaki Y ve ark 2013).

Bunlara ek olarak diğer tedavi seçenekleri içinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düşünülmektedir. Farklı yayınlarda Stx’in farelerde renal podositlerlerce üretilen VEGF’in üretilmesini engelleyerek mikroanjiyopatiye neden olduğu gösterilmiştir (93). Anjiyotensin reseptör inhibitörlerinin geç dönemde proteinüri ve GFR üzerinde müspet sonuçları gözlenmiştir (Psothka MA ve ark 2009; Caletti MG ve ark 2004).

2.1.1.6.Prognoz

İshal ilişkili HÜS de ölüm genellikle böbrek dışı nedenlere bağlı olmakla birlikte akut dönemde mortalite oranı %3-5’tir (96-98). İlerleyen dönemlerde hastaların %39’unda proteinüri, hipertansiyon ve glomeruler filtrasyon hızında azalma gibi böbrek patolojileri görülür (Control CfD ve ark 2010; Siegler RL ve ark 1991).

Akut dönemde olguların büyük kısmında diyaliz ihtiyacı olur. Oligo-anüri süresinin 2 haftadan uzun olması ve böbrek biyopsisinde global/segmental sklerozların ve interstisyel fibrozisin varlığı böbrek tutulumunun kötü gideceğini gösterir. Nakil sonrası nüks beklenmez (Scheiring J ve ark 2008).

Vakaların %4'ünde konvulziyon, koma, parezi gibi nörolojik komplikasyonlar görülmektedir. Tipik HÜS vakalarının uzun dönem seyrini ele alan bir yayında son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme oranı %10'dur. Akut şiddetli seyir, santral sinir sistemi bulguları ve diyaliz ihtiyacı kötü prognoz göstergesidir (Garg AX ve ark 2003; Tönshoff B ve ark 1994).

S. dysenteriae enfeksiyonu kaynaklı HÜS şiddetli klinik (bakteriyemi, septik şok, sistemik intravasküler koagülasyon) ve akut kortikal nekroz gibi ciddi komplikasyonlar ile seyredilmektedir. Hastalar %15-30 oranında ölüm ve %40 oranında kronik böbrek hastalığına ilerleme riski taşırlar (Date A ve ark 1982).

2.1.2. Atipik HÜS

2.1.2.1 Epidemiyoloji

Atipik HÜS tüm HÜS olgularının %5-10 kadardır. Genetik ya da sporadik faktörlerle meydana gelebilir (Noris M. Ve ark 2005). Pediatrik yaş grubunda STEC-HÜS dışındaki HÜS vakalarının büyük kısmını kompleman ilişkili HÜS oluşturur. Daha nadir görülmektedir fakat klinik daha şiddetlidir. Her yaş grubunda görülmekle birlikte daha çok çocuk ve ergenlerde görülür. Çocuk yaş grubunda kız ve erkeklerde aynı sıklıkta görülür. Vakaların %70'inde iki yaş altında %25'inde iste altı ay altında görülür (Sellier-Leclerc AL ve ark,2007). Ailede HÜS öyküsü bulunan, daha önce HÜS atağı öyküsü olan, yaşı altı ayın altında olan ve son 15 günde ishal öyküsü olmayan hastalarda atipik HÜS ön planda düşünülmelidir. Tek tek bildirilen vakalar olabileceği gibi ailesel de olabilir. Hastalığın prognoz kötüdür, vakaların yaklaşık %50'sinde son dönem böbrek hastalığı meydana gelir (Noris M ve ark 2010).

Atipik hemolitik üremik sendrom pediatrik yaş grubunda %80 oranında üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit sonrası görülür. Bundan dolayı atipik HÜS ile STEC

HÜS ayrımı klinikte zordur ve ishal olması atipik HÜS'ü ekarte ettirmez. (Loirat C ve ark2008).

Kompleman faktör H (CFH) mutasyonu ile ilişkili atipik HÜS'ün ortalama başlangıç yaşı altı ay iken bu süre, kompleman faktör I (CFI) ile iki ay ve membran kofaktör protein (MCP veya CD46) mutasyonu ile dört buçuk yıl olarak bildirilmiştir. Kompleman faktör H (CFH) ve kompleman faktör I CFI mutasyonları kaynaklı atipik HÜS'ün daha erken yaşta görüldüğü (klinikte 3 aydan önce) bildirilmiştir. (Sellier AL ve ark 2007).

2.1.2.2. Patogenezi

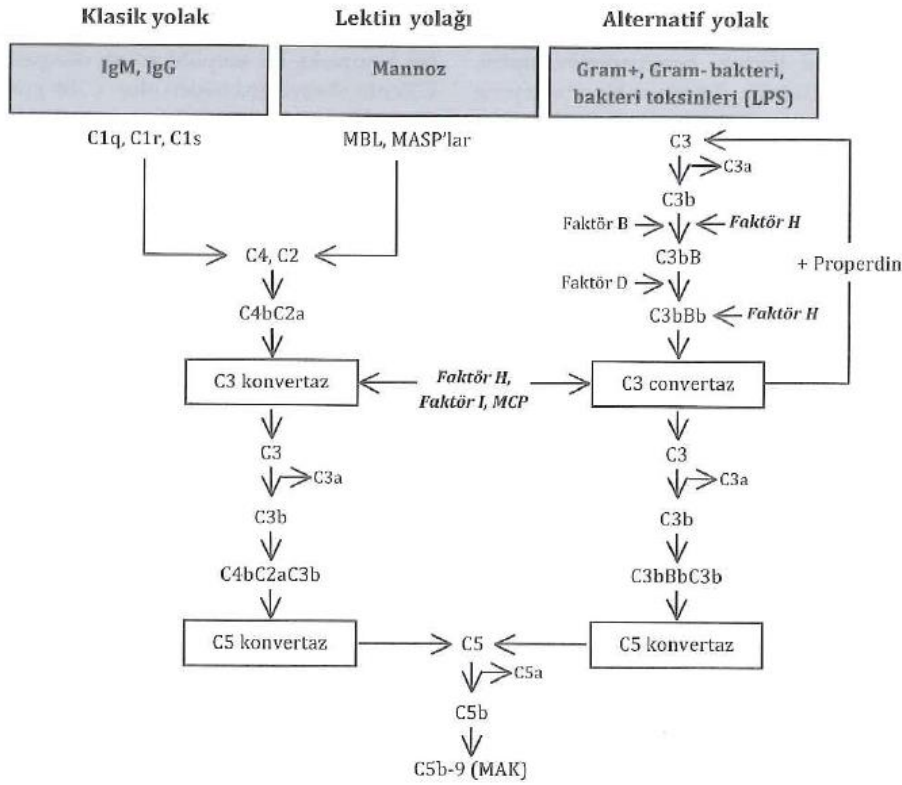
2.1.2.2.1. Kompleman Yol Bozuklukları

Atipik HÜS olguları daha çok kompleman sistemi ile ilişkilendirilmiştir. Kompleman sistemi doğal immunitede görev alır savunma sisteminde ana etmenlerdendir. Klasik yol, alternatif yol ve lektin aracılıklı yol olmak üzere üç farklı yol üzerinden ilerler (Loirat C ve ark 2011).

Klasik yol immün kompleksler ile lektin yolu ise mikroorganizmalar tarafından aktiflenir. Alternatif yol ise sürekli bir aktivite halindedir. Bu üç yolak kompleman 3 (C3) noktasında birleşirler. Kompleman aracılı HÜS ile ilişkili komplement proteinleri, alternatif kompleman yolunun bileşenleridir. Altta yatan temel mekanizma kompleman proteinleri ile ilişkili gen mutasyonlarının ya da proteinlere karşı gelişen antikörlerin duyarlı bir bireyde tetikleyici bir olay sonrasında alternatif yolun sürekli ve durdurulamayan aktivasyonuna sebep olmasıdır (Noris M ve ark 2009).

Alternatif yolak spontan olarak hidrolize olup, faktör B'ye bağlanan ve başlangıç sıvı-faz C3 konvertazı oluşturan C3 ile sürekli olarak düşük derecede aktive olur. C3'ün aktivasyonu C3a ve C3b fragmanlarının oluşmasına neden olur. C3a bir anafatoksindir. Alternatif yol akışında C3b kompleman faktör B'yi bağlar. Sonrasında C3 dönüştürücü olan C3bBb'yi oluşturmak için faktör D tarafından parçalanır (Noris M ve ark 2009).

C3bBb, amplifikasyon döngüsünü ve C5 konvertazı (C3bBb(C3b)) oluşturur. C5'in parçalanması ile oluşan C5b bileşeni, opsonizasyon, fagositoz ve bakterilerin sindirimini tetikleyen C5b-9'u yani membran atak kompleksini (MAC) oluşturur (Loirat C ve ark,2011). Kompleman yolları şekil.3 te belirtilmiştir.



Şekil 3. Kompleman sistemi (Yurdakök ve ark 2017)

Alternatif kompleman yolunda düzenleyici olarak rol alan kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör I (CFI), membran kofaktör protein (MCP ya da CD46) ve trombomodulin (THBD) ile C3 konvertaz proteinleri olan C3 ve kompleman faktör B (CFB) hastalığın patojenezinde aktif rol oynar (Loirat C ve ark 2011).

Kompleman ilişkili HÜS vakalarının büyük kısmı kompleman faktörlerinin genetik mutasyonu ile meydana gelirken az bir kısmı da (%5-6) kompleman faktörlerine karşı oluşan antikorlar sonucu ortaya çıkar (Noris M ve ark 2010; Dragon-Durey MA ve ark 2005). Bu proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar alternatif yolunun aşırı aktivasyonuna yol açar (Geerdink LM ve ark 2012).

Bu durum ise membran atak kompleksinin (C5b-C9 kompleksi) ve C5a'nın fazla üretilmesine sebep olur. Bu kompleks endotel hücre ölümüne, ödeme ve hücre artışına neden olur. Bu olay tromboz aktive edici maddelerin subendotelial alanda artışına, koagülasyon sisteminin aktivasyonuna ve fibrin yığılmasına neden olur. C5a'nın güçlü bir anaflatoksin etkisi; kemotaksise, lökosit ve endotel aktivasyonuna yol açar. Damarsal geçirgenlik artar.

Hücre yıkımı, inflamasyon ve tromboz mikrovasküler alanda tıkanma ile sonuçlanır (Geerdink LM ve ark 2012; Kavanagh D ve ark 2010).

Atipik HÜS vakalarının %30-40'ında C3 düzeyi düşüktür bu nedenle normal C3 düzeyi atipik HÜS tanısını ekarte ettirmez. C3 düzeyinin düşük olup C4 düzeyinin normal olması alternatif yol aktivasyonunu gösterir. CFH ve CFI mutasyonu olan hastalarda CFH ve CFI seviyelerindeki azalma sırasıyla %50 ve %30 oranında görülür. Bu nedenle CFH ve CFI düzeyinin normal sınırdaki olması mutasyon olmadığını kanıtı değildir. Kısaca C3, CFH ve CFI kan düzeylerinin normal olması kompleman ilişkili HÜS tanısını ekarte ettirmez. Ayrıca azalmış C3 düzeyi bazı STEC HÜS ve S. pnömoni ilişkili HÜS vakalarının akut fazlarında C3 seviyesi azalmış olarak bulunmuştur. (Loirat C ve ark2016)

2.1.2.2.1.1. Kompleman Faktör H (CFH)

Alternatif kompleman sisteminde düzenleyici rol oynayan kompleman faktör H kompleman ilişkili HÜS'de tanımlanan ilk mutasyonlar bu bölgede görülmüştür ve aralarında en sık görülen genetik mutasyondur (%20-30). Her yaş grubunda görülebilmekle beraber en sık süt çocukluğu döneminde görülür (Loirat C ve ark 2011).

Kompleman faktör H C3b'ye tutunarak C3 konvertaz (C3bBb) ve properdin stabilize konvertaz'ın (C3bBbP) oluşumunu engeller. Kompleman faktör H eksikliği durumunda alternatif yolun kendiliğinden aktifleşmesine bu da kompleman elemanlarından C3 ve faktör B'nin tüketilmesine yol açar (Blackmore TK ve ark 1996). Kompleman faktör H'nin tam yokluğunda, hipokomplementemi meydana gelir ve hastalarda tekrarlayan piyojenik enfeksiyona sebep olur. Bunun yanında CFH eksikliği, sistemik lupus eritematozus (SLE), tip II membranoproliferatif glomerülo nefrit ve kollajen tip III glomerülopatide de görülebilir (Ault BH 2000).

Faktör H mutasyonuna sahip vakalar kompleman ilişkili HÜS olguları içinde en şiddetli klinik seyre sahip olanlardır. İlk yıl içinde %50-70 oranında mortalite veya SDBH'na gidiş gözlenirken, renal transplant sonrası tekrarlama oranı %75-90'dır (Caprioli J ve ark 2006). Hem otozomal resesif hem de otozomal dominant tipleri vardır. Bugüne değin yüzden fazla mutasyon tanımlanmıştır (Heinen S ve ark 2007). Olguların büyük kısmında heterozigot mutasyon olup serum CFH ve C3 seviyeleri normal veya hafif azalmış olarak görülür (Warwicker P ve ark 1998). Vakaların %30-50'sinde Serum C3 düzeyi düşük saptanır. Bu

nedenle normal serum CFH ve C3 düzeyi CFH mutasyon olasılığını dışlamaz (Noris M ve ark 2010).

2.1.2.2.1.2. Kompleman Faktör H Antikorları

Atipik hemolitik üremik sendrom vakalarının yaklaşık %6-10'unda Kompleman faktör H antikorları tespit edilmiştir. İlk olarak 2005 yılında tanımlanan immunglobulin G yapısında olan antikor, CFH'a tutunarak CFH'ın C3b ve hücre yüzeylerine bağlanmasını önler (Dragon DMA ve ark 2005). Vakaların büyük kısmında serum CFH-ilişkili protein (CFHR) 1 ve 3 düşük bulunur. Bu vakalarda CFHR1 ve CFHR3 homozigot mutasyonları görülür. Bahsi geçen mutasyonların anti CFH antikorların gelişmesine sebep olabileceği öne sürülmüştür (Józsi M ve ark 2008; Sinha A ve ark 2014). Serum CFH seviyesi normal ya da azalmış (%20) olabilir; C3 düzeyi ise vakaların yaklaşık yarısında düşük bulunur. Çocuklarda görülme sıklığı 5-13 yaş arasında en fazladır. Hastalığın son dönem böbrek hastalığına ilerleme riski %30-40, tekrarlama oranı %40-60'tır (Kavanagh D ve ark 2010; Dragon-Durey MA ve ark 2010). Kompleman faktör H antikorları sebebiyle meydana gelen atipik HÜS'ün klinik gidişi kötüdür. Bununla beraber şiddetli hemoliz, renal, hepatik ve nörolojik yetmezliğin aralarında olduğu böbrek dışı klinik tabloların da görülme sıklığı artar (Józsi M ve ark 2008).

2.1.2.2.1.3. Membran Kofaktör Proteini (MCP)

Alternatif kompleman sisteminde düzenleyici rol oynayan membran kofaktör proteini, kompleman aktifleşmesini sağlayan bir transmembran glikoproteinidir. Hücrelerde C3b ve C4b'nin parçalanmasında kompleman faktör I'nın (CFI) kofaktörü olarak rol oynar (Post TW ve ark 1991) Kompleman ilişkili HÜS olgularının %5-15'inde MCP mutasyonu saptanır. Çocuklarda erişkinlere oranla daha sık görülür (Noris M ve ark 2010). Kırkı geçen sayıda mutasyon tespit edilmiştir. Sıklıkla 1 yaşından büyük çocuklarda ver ortalama 2-12 yaşlarında sık görülür (Loirat C ve ark 2016). Tespit edilen mutasyonların büyük kısmı heterozigot, bir kısmı homozigot ya da birleşik heterozigottur. Homozigot mutasyon durumunda tam MCP eksikliği, heterozigot mutasyonlarda ise parsiyel eksiklik gözlenir (Salvadori M ve ark 2013). Nadir olarak MCP düzeyi normaldir, fakat protein fonksiyon göstermez (Loirat C ve ark 2011).

Membran kofaktör protein mutasyonu olan vakalarda C3 düzeyi sıklıkla normaldir. (Noris M ve ark 2010). Serum C3 düşüklüğünün bulunduğu MCP mutasyonlu vakalarda farklı mutasyonların eşlik edebileceği düşünülmelidir (Salvadori M ve ark 2013) Böbrek etkilenmesi açısından klinik seyri en iyi olan gruptur. Bu proteinin membran bağlı bir protein olması nedeni ile son dönem böbrek hastalığına ilerleme ve mortalite oranı %0-6 iken, renal transplant sonrası tekrarlama oranı %20'den azdır (Sellier-Leclerc AL ve ark 2007; Noris M ve ark 2010).

2.1.2.2.1.4. Kompleman Faktör I (CFI)

Kompleman faktör I, MCP ve faktör H varlığında C3b'nin alfa zincirini parçalayarak alternatif yol üzerinde etkilidir (Sellier AL ve ark 2007; Loirat C ve ark 2008). Kompleman ilişkili HÜS vakalarında CFI mutasyonu görülme sıklığı daha az olup olguların %4-10'undan sorumludur. Yaklaşık 40 adet ve büyük kısmı heterozigot olan mutasyonu bildirilmiştir (Kavanagh D ve ark 2005). Kompleman faktör I mutasyonuna sahip hastaların yaklaşık 3te 1'inde en az bir adet atipik HÜS için bilinen MCP, CFH, CFB ve C3 gibi farklı bir mutasyon açısından risk altındadır (Bienaime F ve ark 2010). Kan C3 seviyesi vakaların %20-30'unda düşük saptanır. Çoğunlukla 2 yaşın altındaki çocuklarda gözlenir (Loirat C ve ark 2016) Hastalığın klinik seyri CFH mutasyonuna göre daha selim fakat MCP mutasyonlarına göre daha kötüdür. Takip eden iki yıl içinde SDBH'na gidiş %50-60, renal transplant sonrası tekrarlama oranı %45-80'dir (Noris M ve ark 2010; Sellier-Leclerc AL ve ark 2007).

2.1.2.2.1.5. Kompleman Faktör B (CFB)

Görülme sıklığı %1-4 arasında olup diğer mutasyonlara göre daha az görülmektedir. Kompleman faktör B mutasyonu sonucu süper B olarak adlandırılan mutant protein C3b'ye fazla oranda bağlanır ve C3 konvertazın aktivitesinin ve stabilitesini artırır. Bu da alternatif kompleman yolunun devamlı aktif halde kalmasına sebep olur (Sinha A ve ark 2014). Plazma C3 seviyesi aşırı kullanıma bağlı olarak bütün vakalarda azalmıştır. Kompleman faktör B (CFB) seviyesi normal veya azalmış olabilir. Hastaların %70'inde SDBH gelişir. Az sayıda vaka bildirimini olmakla beraber renal transplant sonrası bütün vakalarda greft kaybı ile neticelenen nüksü görülmüştür (Loirat C ve ark 2008; Roumenina LT ve ark 2009).

2.1.2.2.1.6. Trombomodulin

Endotel hücre yüzeyinde yer alan ve intravasküler trombüs oluşumunda görev alan transmembran proteinidir ve C3b'nin inaktifleşmesinde CFI'nın kofaktörü olarak görev yapar (Esmon CT ve ark 2005). Genin mutasyonu sonucu uğraması C3b'nin inaktifleşmesini bozular ve komplemanın sisteminin aktifleşmesine sebep olur. Atipik HÜS vakalarında yaklaşık %3-5 oranında heterozigot mutasyonu bildirilmiştir. Kan C3 düzeyi vakaların %60'ında azalmış bulunur (Maga TK ve ark 2010; Delvaeye M ve ark 2009).

2.1.2.2.1.7. Kompleman 3

Heterozigot C3 mutasyonları kompleman ilişkili HÜS vakalarının %2-10'undan sorumludur ve kan C3 düzeyinde azalmaya yol açar. Bugüne kadar büyük kısmı heterozigot olan 28 mutasyon gözlenmiştir. (Schramm EC ve ark 2015; Frémeaux-Bacchi V ve ark 2008; Maga TK ve ark 2010). Kompleman C3 mutasyonu C3 konvertazın devamlı aktifleşmesine yol açar. Oluşan bu durum alternatif kompleman yolunun regülatör proteinleri tarafından kontrol edilemez. Klinik gidiş şiddetlidir. Son dönem böbrek hastalığına ilerleme oranı %60-80, renal transplant nüks oranı %40-70'tir (Thorpe CM ve ark 2004; Bhimma R ve ark 1997). Kompleman bozukluğu ile giden atipik HÜS'ün başlıca klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (Loirat C ve ark 2016).

Tablo 1.1. Kompleman Bozukluğu ile Giden atipik HÜS'de Kompleman Protein Düzeyleri

	C4	C3	CFH	CFI	CFB	MCP
CFH Mutasyonu	N	N/(↓ %30-50)	N/ ↓	N	N/ ↓	N
CFI Mutasyonu	N	N/(↓ %20-30)	N	N/ ↓	N/ ↓	N
MCP Mutasyonu	N	N/(↓ %0-27)	N	N	N	N/↓
CFB Mutasyonu	N	↓ %100	N	N	N/ ↓	N
C3 Mutasyonu	N	↓ %70-80	N	N	N/ ↓	N
TM Mutasyonu	N	N/(↓ %50)	-	-	-	N
Anti-CFH Antikor	N	N/(↓ %40-60)	N/ ↓	N	N/ ↓	N

2.1.2.2.2. Diaçil Gliserol Kinaz Epsilon Mutasyonu

Kompleman sistemin standart bir üyesi olmayan Diaçil Gliserol Kinaz Epsilon genindeki mutasyonun HÜS'e sebep olduğu gözlenmiştir. Polifosfoinozid (PIP2)'nin parçalanmasıyla Diaçil Gliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) açığa çıkar. Diaçil Gliserol Kinaz Epsilon DAG'ın fosfatidik asite (PA) dönüştürür. Endotel hücresi, trombosit ve podositlerde yer alan DKGE'nin eksikliği sonucunda Protein kinaz C (PKC) aktiflenir ve tromboz oluşur (Quaggin SE 2013; Lemaire M ve ark 2013).

Diaçil gliserol kinaz epsilon (DKGE) mutasyonları bir yaş altın atipik HÜS olgularında %27 oranında görülmüştür ve %50 oranında ailesel geçişlidir. Tipik olarak 1 yaşın altında ilk atak görülür devamında mükerrer HÜS atakları izlenir. İkinci dekatta son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (Lemaire M ve ark 2013).

Diaçil gliserol kinaz epsilon mutasyonu varlığında tedavi net değildi. Eculizumab tedavisinin faydalı olduğuna dair yayınlar olsa da etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Miyata T ve ark 2015). Altı vakada böbrek nakli başarılı olmuştur (Ozaltin F ve ark 2013).

2.1.2.3. Klinik

Hastalığın başlangıç bulguları STEC HÜS'e benzerdir, çoğunlukla başlangıcı genellikle anidir. Başvuru yakınmaları solukluk, halsizlik, beslenememe, kusma ve ödem olabilir. Vakaların yarıdan çoğunda tetikleyici bir enfeksiyon vardır (Noris M ve ark 2010). Genellikle gastroenterit ya da üst solunum yolu enfeksiyonudur. Atipik HÜS vakasının %23-28'inde başlangıç bulgusu kanlı ishal olarak bildirilmiştir (Sellier-Leclerc AL ve ark 2007; Loirat C ve ark 2008).

Vakaların çoğunda HÜS hastalığının klasik klinik üçlüsü; mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı bulguları gözlenir (Sellier-Leclerc AL ve ark 2007). Hipertansiyon sık görülür ve şiddetli seyredir. Bunun nedeni oligüri/anüri sebebiyle oluşan sıvı yükü ve mikroanjiopatinin sebep olduğu hiper-reninemdir. Yükselen kan basıncı etkisiyle kalp yetmezliği ve nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Tanı anında vakaların yaklaşık yarısının diyaliz ihtiyacı vardır (Loirat C ve ark 2011).

Vakaların %20'sinde böbrek dışı bulgular görülür bunlar içinde en sık görülen de santral sinir sistemi tutulumudur (Sellier-Leclerc AL ve ark 2007). Nörolojik tutulum atipik HÜS olgularında ciddi bir komplikasyondur ve ölüm nedenidir (Dragon DMA ve ark 2010). Uykuya meyil, konvulziyon, diplopi, hemiparezi ve letarji görülebilir (Koehl B ve ark 2010). Bir çalışmada, atipik HÜS atağı esnasında meydana gelen hipertansiyon, hiponatremi ve üremi nedeni ile %17-24 oranında konvulziyon ve %7-40 oranında koma görülebileceği bildirilmiştir (Sheth KJ ve ark 1986). Vakaların yaklaşık %3'ünde miyokard enfarktüsü gözlenmiş ve ani ölüme neden olmuştur (Sallée M ve ark 2010).

Vakaların %20'sinde anemi ve bununla beraber haftalar ve aylar içerisinde azalış ve artışlar gösteren trombositopeni ve normal aralıkta böbrek fonksiyon değerleri görülebilir (Sellier AL ve ark 2007). Vakaların %5'inde çoklu organ tutulumu vardır (Sellier-Leclerc AL ve ark 2007).

2.1.2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

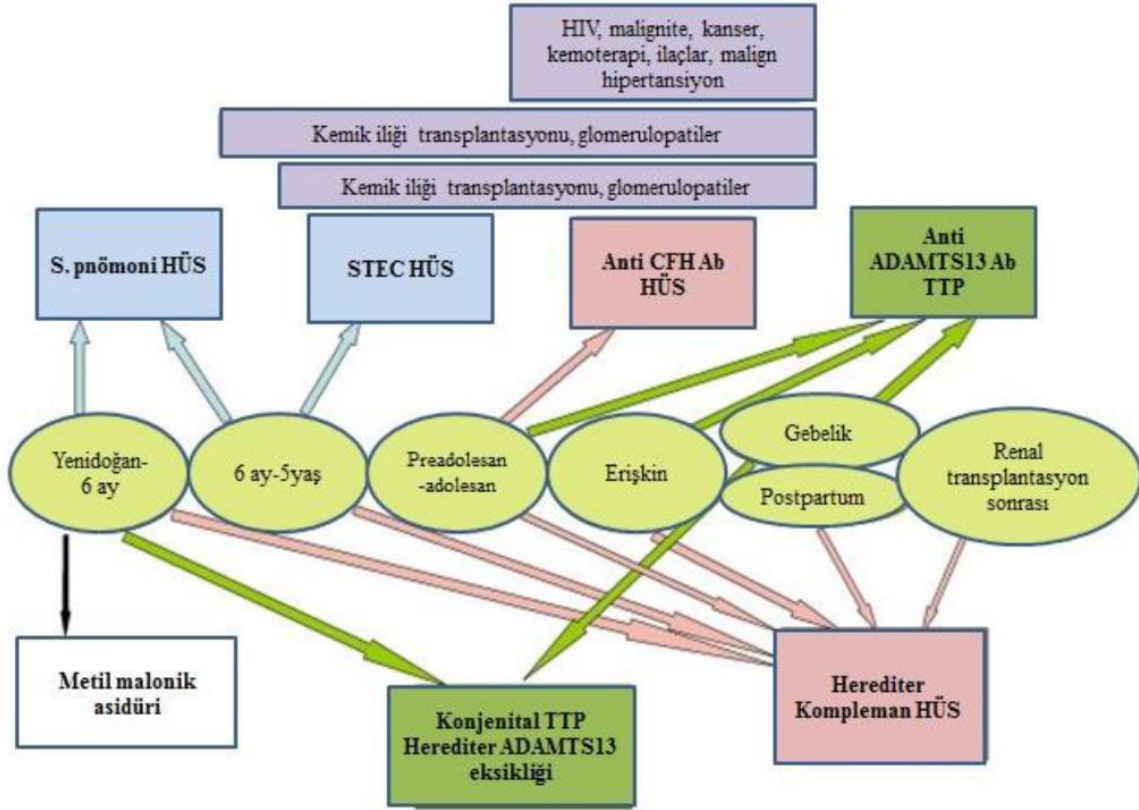
Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarına ait klinik ve laboratuvar bulgularlar beraber kompleman sistemindeki defektin tespit edilmesi veya HÜS atağının tekrarlaması ile tanı konur. Kompleman sistemi bozukluğunu tespit etmek için CH50 veya serum C3 ve C4 seviyelerinin bakılması tanı için ilk atılması gereken ilk adımdır. Serum C3 düşüklüğü dikkat edilmesi gereken bir bulgudur fakat normal olması da atipik HÜS tanısını dışlamaz. Bununla birlikte C4 bütün vakalarda normaldir (Caprioli J ve ark 2006).

Atipik HÜS olgularının yaklaşık 1/3'inde ishal öyküsü mevcuttur. Daha önce HÜS geçirmiş, aile öyküsü olan, altı aydan küçük HÜS tanısı alan, nakil sonrası tekrarlayan HÜS ve HÜS atağı öncesi son 15 günde ishal öyküsü bulunmayan hastalarda atipik HÜS akla gelmelidir (Noris M ve ark 2009).

Kompleman sistemine ait serolojik ve genetik testler ile kesin tanı konur. Serum CFH, CFI, CFB düzeyleri, anti- CFH antikor ölçümü yapılmalı ve genetik mutasyonlarına bakılmalıdır. Fakat bu tetkiklerin hem yaygın ve kolay yapılabilir olmamasından dolayı yalnızca şüphelenilen hastalarda kompleman antikorları ve mutasyonları bakılmalıdır. Bununla beraber bir yaş altındaki çocuklarda ve tekrarlamaya eğilimi olan vakalarda atipik HÜS'e yol açan ve kompleman sistemi ile ilişkisiz DGKE mutasyonları da bakılmalıdır. (Cataland SR ve ark 2014).

Yenidoğan ve altı ayın altındaki çocuklarda ilk akla gelmesi gereken kompleman ilişkili atipik HÜS'tür ve pnömokok ilişkili HÜS, metilmalonik asidüri ve herediter konjenital TTP ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Altı ay ile beş yaş arası çocuklarda pnömokok ilişkili HÜS ekarte edilmelidir. Prepubertal ve pubertal yaş grubunda özellikle MCP ilişkili HÜS ve anti-CFH antikor ilişkili HÜS görülür. Bununla beraber bu yaş grubu ADAMTS13'e karşı antikor oluşarak edinsel TTP'nin de görüldüğü grubudur (Loirat C ve ark 2009).

Böbrek tutulumu HÜS'te daha önce çıkmakla beraber bu iki hastalığın bulguları benzerdir. Bu nedenle ADAMTS13 eksikliği gösterilememiş TTP hastasında kompleman ilişkili HÜS akla gelmelidir. Başlangıç yaşına göre HÜS ayırıcı tanısı Şekil 4'te gösterilmiştir (Loirat C ve ark 2011).

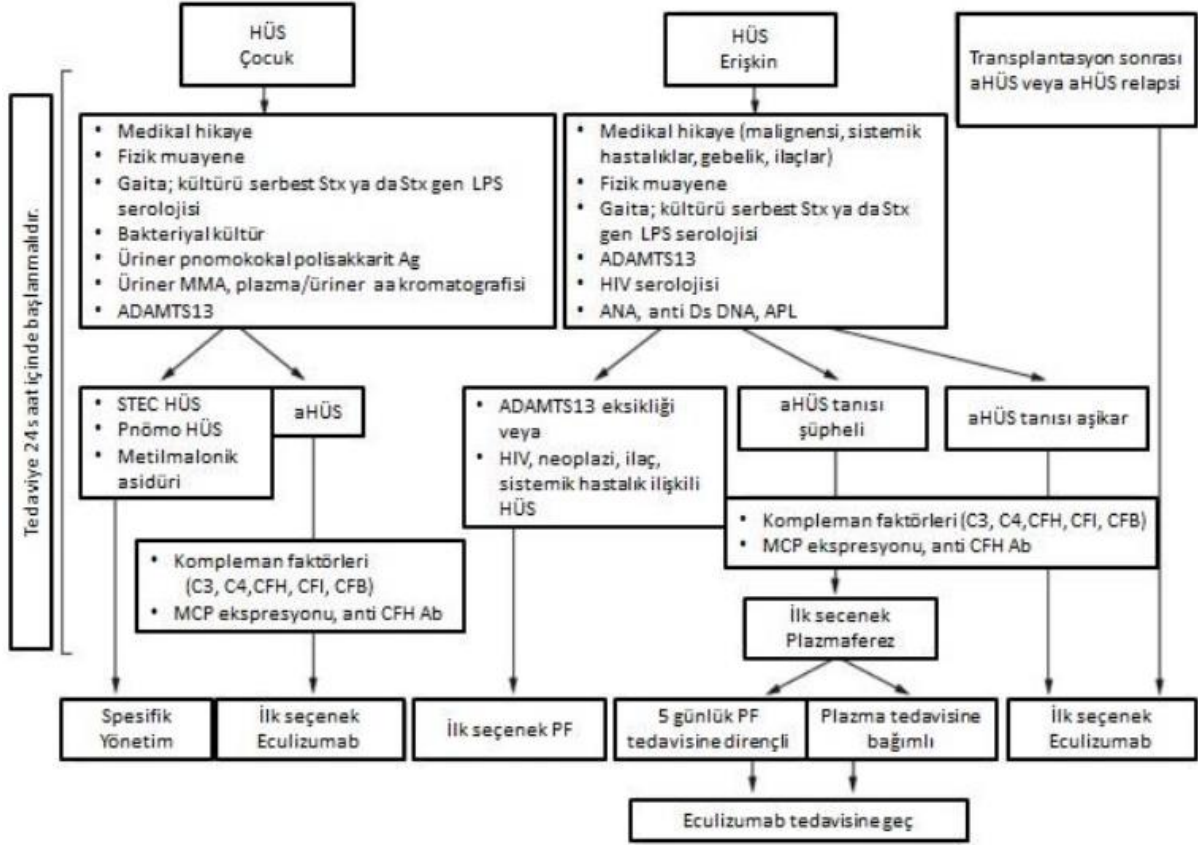


Şekil 4. Başlangıç Yaşına Göre HÜS Ayırıcı Tanısı

2.1.2.5. Tedavi

Atipik HÜS hastalığında destekleyici tedavilerle birlikte, plazma değişimi ve Eculizumab gibi tedavi şekilleri de mevcuttur. Bunlarla birlikte farklı tedavi seçenekleri da

araştırılmaktadır. Tanı ve tedavi seçeneğinin belirlenmesinde yol gösterici algoritma Şekil 5'te gösterilmiştir (Zuber J ve ark2012).



Şekil 5. Tanısal algoritma ve Atipik HÜS için tedavi seçenekleri (Zuber J ve ark 2012).

2.1.2.5.1. Destekleyici Tedavi

Vakalara STEC HÜS'e benzer şekilde öncelikle sıvı elektrolit dengesi, hipertansiyonun kontrol altına alınması ve ihtiyaç halinde diyaliz gibi destekleyici tedaviler verilmelidir. Vakaların %80'inde şiddetli anemiye bağlı olarak meydana gelen kardiyak ve solunum yetmezliği gidermek için eritrosit transfüzyonu gerekir (Brandt JR ve ark 1994; Tarr PI ve ark 1989). Fakat bununla beraber transfüzyonlar volüm yükünden ve hiperpotasemiden korunmak için öncelikli olarak diyaliz esnasında tercih edilmelidir. Renal transplant olasılığı göz önüne alınıp alloimmunizasyon riskini minimuma indirmek için lökosit filtresi kullanılmalıdır (Tarr PI ve ark 2005).

2.1.2.5.2. Plazma Tedavisi

Atipik HÜS vakalarının plazma tedavisine cevabının iyi olduğu gösterilmiş olup ilk tercih tedavi olarak kullanılmaktadır (Tostivint ve ark 2002). Plazma değişimi mümkünse ilk 24 saat içinde yapılmaya başlanmalıdır, gecikme arttıkça başarı oranı düşer (Loirat C ve ark 2008).

Taze donmuş plazma normal seviyede CFH, CFI, CFB ve C3 içermektedir. Plazma değişimi ile hem mutasyona uğramamış faktör replasmanı yapılmış olur hem de mutasyona uğramış CFH, CFI, CFB ve C3 ile anti-faktör H antikorları plazmadan uzaklaştırılır. Plazma değişiminin plazma aktarımına göre bir diğer avantajı ise yüksek miktarda plazma verilmesinin oluşturacağı yaratacağı volüm yükünde önlenmesidir (Loirat C ve ark 2008).

Enfeksiyon dışı HÜS olgularında tanı konur konmaz plazma tedavisine başlanması önerilir. Plazma tedavisi ilk gün 30 ila 40 ml/kg/gün devamında 10-20 ml/kg dozunda taze donmuş plazma (TDP) verilmesi ya da 60-75 ml/kg dozunda plazma değişimi yapılması şeklindedir. Burada da ilk tercih plazma değişimidir fakat imkân yoksa plazma verilmesi ile tedaviye başlanır. Plazma tedavisine hastalıkta tam gerileme elde edildikten sonra minimum iki gün daha sürdürülmelidir (Allford SL ve ark 2003; Ruggenti P ve ark, 2001). Plazma tedavisi ilk beş gün her gün, takip eden 14 gün boyunca haftada beş gün, devamındaki 14 günde haftada üç gün şeklinde düzenlenmelidir (Johnson S ev ark 2014). Daha sonra doz azaltılarak ihtiyaç halinde aylarca devam ettirilebilir. Plazma tedavisine yanıt etkilenen kompleman bileşenine göre değişir. Kompleman faktör H mutasyonu olan hastalarda plazma tedavisine yanıt MCP mutasyonu olanlara göre daha iyidir (Caprioli J ve ark 2006). Uygun plazma tedavisi verilmesine rağmen hastalığın tam ya da kısmi remisyona girme oranları düşük seyretmektedir ve SDBH riski yüksektir. (Noris M ve ark 2010).

2.1.2.5.3. Eculizumab Tedavisi

Eculizumab, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tedavisinde yıllardır kullanılmasına rağmen son yıllarda HÜS içinde kullanılmaya başlanan rekombinant bir monoklonal C5 antikorudur ve alternatif kompleman yolunda C5 proteinine tutunarak C5a ve yıkım etkisi olan C5b-C9 kompleks oluşmasının önüne geçer (Zuber J ve ark 2012; Kelly RJ ve ark 2011).

Hastalığın seyrinin şiddetli olması, plazma tedavisinin görülen faydanın sınırlı olması nedeniyle ve Eculizumab'ın kullanımıyla elde edilen deneyim sonucu Eculizumab pediatrik yaş grubunda atipik HÜS vakalarında birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Loirat C ve ark 2015). Eculizumab tedavisi ile plazma tedavisine cevapsız ya da kısmi cevap veren vakalarda hem hematolojik bulgularda gerileme hem de böbrek fonksiyonlarında artış gözlenmiştir (Legendre CM ve ark, 2013). Eculizumab tedavisinin süresi konusunda ortak bir görüş yoktur. Ne kadar sürede tedavi verilmesi gerektiği ve ilaç kesildikten sonra hangi olgularda nüks olacağı net olarak bilinmemektedir (Salvadori M ve ark 2013).

Eculizumab tedavisinin 24-48 saat içinde başlatılmadığı hastalarda plazma aktarımı ya da plazma değişim tedavisi önerilmektedir (Canpolat N, 2015).

Eculizumabın kompleman sistemi blokajı yapmasından dolayı hastalarda kapsüllü bakteri enfeksiyonları görülme sıklığı artar. Bu yüzden bütün vakalar, tedaviden en az bir hafta önce Neisseria meningitis, Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenza Tip B'ye karşı aşılanmalıdır. Meningokok aşısı yapılamayacak kadar küçük ya da aşılanmadan tedavi başlanmak zorunda kalınan hastalarda penisilin ile koruyucu tedavi verilmelidir. Penisiline alerji gelişen vakalarda makrolidler kullanılabilir (Campistol JM ve ark 2013). Profilaksinin, Eculizumab alan vakalarda aşı sonrası iki hafta boyunca devam etmesi gerektiğini öneren yayınlar olduğu gibi; Eculizumab aldığı müddetçe antibiyotik verilmesini bunun yanında Eculizumab tedavisi tamamlandıktan sonra 60 gün daha devam edilmesini öneren yayınlar da mevcuttur (Loirat C ve ark 2016).

2.1.2.5.4. Kompleman Faktör H Antikorları Olan Hastaların Spesifik Tedavisi

Kompleman Faktör H antikorlarına sekonder gelişen atipik HÜS'de siklofosfamid veya rituksimab kullanılmaktadır ve etkinlik değerlendirilmesini içeren az sayıda çalışma mevcuttur. Tedavide anti-CFH antikorlarının seviyesi azalana kadar plazma değişimiyle beraber prednizon ve intravenöz siklofosfamid ya da rituksimab verilmesi devamında da prednizon ve mikofenolat mofetil ile idame tedavisine geçilmesi önerilmiştir (Loirat C ve ark 2008). Rituksimab tedavisinde sonrası tekrarlayan olgularda siklofosfamidin etkin olabileceği bildirildiği gibi 45 hastanın incelendiği retrospektif bir yayında her iki tedavi içinde sonuçların benzer olduğu görülmüştür (Khandelwal P ve ark 2015). Eculizumab böbrek dışı

tutulumu olan hastalarda verilmelidir ve bir yıl sonraki nüks riskini %21'den %8'e düşürdüğü gösterilmiştir (Brocklebank V ve ark 2017).

2.1.2.5.5. Diğer tedavi seçenekleri

Faktör H primer olarak karaciğerde üretilen bir proteindir. Bilinen bir CFH ya da CFI mutasyonu olan vakalarda tek başına karaciğer ya da karaciğer-böbrek nakli beraber yapılabilir (Taylor CM ve ark, 2010). Son dönem böbrek hastalığı gelişen vakalarda da böbrek nakli yapılabilir. Fakat mutasyonunla ilişkili olmak üzere %20 ile %100 oranında nüks ihtimali mevcuttur. Nüks görülen vakalarda greft kaybı ihtimali çok yüksektir. Renal transplant sonrası en düşük risk MCP mutasyonu olan vakalardır (Noris M ve ark 2009; Loirat C ve ark,2003). Bu nedenle vakaların nakil öncesi genetik mutasyonlarının belirlenmesi ve risk durumlarına göre Eculizumab tedavisiyle birlikte renal transplant önerilmektedir (Loirat C ve ark 2015).

Öte yandan yeni birçok kompleman inhibitörü geliştirme çalışmaları mevcuttur. Pexelizumab da kompleman sisteminin aktifleşmesini durduran bir monoklonal C5 antikoru olarak üretilmiştir. Bir faz II klinik çalışmada miyokard enfarktüsü geçirmiş ve perkütan koroner girişim yapılan hastalarda pexelizumab'ın plasebo grubuna oranla ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir (Granger CB ve ark 2003).

Diğer bir kompleman inhibitörü, C3/C5 convertaz'ı inhibe eden CR1(TP10)'dir. Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kardiyopulmoner bypas yapılan bebeklerde uygulanan TP10'un kompleman aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Li JS ve ark, 2004; Lazar HL ve ark, 2004). Antiplatelet ajanlar, prostasiklin, heparin veya fibrinolitik ajanlar, steroidler ve intravenöz immünglobulin gibi diğer tedaviler denenmesine rağmen faydaları gösterilememiştir (Ruggenti P ve ark 2001).

2.1.2.2.6. Prognoz

Plazma tedavisine kadar oldukça kötü seyirli olan atipik HÜS vakalarının ölüm oranı tedavi ile %50'den %25'e düşmüştür (Hollenbeck M ve ark 1998). En kötü prognoza sahip grup CFH mutasyonları ile seyreden vakalardır ve ilk yıl içinde %50-70 oranında ölüm veya son dönem böbrek hastalığına ilerleme gösterir. Bununla beraber nakil sonrası nüks riski de yüksektir (Caprioli J ve ark 2006). MCP mutasyonu ile seyreden atipik HÜS vakalarında nüks

sık görülmesine karşın ilk yılda SDBH gelişme oranı azdır. CFI mutasyonu olan hastaların yarısında son dönem böbrek yetmezliği görülmektedir (Loirat C ve ark 2008). CFI mutasyonları MCP mutasyonlarına nazaran daha nadirdir fakat MCP mutasyonlarına göre renal transplant sonrası tekrarlama riski daha fazladır. (Salvadori M ve ark,2013).

2.1.3. Kobalamin C İlişkili HÜS

Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde görülen HÜS vakalarında Kobalamin C ilişkili HÜS akla gelmelidir (Menni F ve ark 2012). Kobalamin C (Cb1C) eksikliğinde kanda homosistein düzeyi yüksek, metionin düzeyi düşük, kan ve/veya idrarda metilmalonik asit düzeyi yüksek gözlenir. Hastalık metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip C protein (MMACHC) genindeki homozigot ya da heterozigot mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. (George JN ve ark 2014).

Hemolitik üremik sendroma neden olan patofizyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte yüksek homosistein ve metilmalonik asit düzeylerinin hastalığın vasküler bulgularına neden olduğu gösterilmiştir (Menni F ve ark 2012). Büyük kısmının tanı konmadan ölmektedir fakat biyopsi yapılanlarda renal biyopside kronik mikroanjiyopati bulguları görülür (Beşbaş N ve ark 2006). Kesin tanı için MMACHC gen mutasyonunun tespit edilmelidir. Tedavi olarak hidroskobalamine ek olarak folik asit ve betain verilir. Tedaviye rağmen ilk 6 ay içinde hastalar kaybedilebilmektedir. İleri yaştaki HÜS olgularına göre daha kötü klinik gidişe sahiptir (Menni F ve ark 2012).

2.1.4. Pnömonokok İlişkili HÜS

Pnömonokok ilişkili hemolitik üremik sendrom (HÜS) tüm çocukluk çağı HÜS vakalarının %5-15'inde ve STEC dışı HÜS vakalarının %40'ında bildirilmiştir. Pnömonokok ilişkili HÜS esas olarak bebeklerde ve küçük çocuklarda görülür (medyan yaş bir ile iki yaş arasında) ve nadiren yetişkinleri etkiler. İki yaş altı hastalarda şiddetli seyreden mikroanjiyopatik hemolitik anemi görülür (Copelovitch L ve ark 2008; Brandt J ve ark2002)

Pnömonokok hastalığı sonrası HÜS insidansı yaklaşık %0,5'tir (Waters AM ve ark 2007). Patogeneizde birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Enfeksiyon esnasında salınan nöraminidaz (siyalidaz) eritrosit, trombosit, endotelial hücre ve glomerül yüzeylerinde bulunan N-asetil nöraminik asit yıkarak Thomsen-Friedenreich antijeninin ortaya çıkmasına

neden olur (Martinot A ve ark 1989). Thomsen-Friedenreich antijenine (T antijen) karşı Ig M tipi antikorlar oluşup endotelial hasara yol açarak mikroanjiyopatiye sebep olur. (Coppo P ve ark 2009; Karpman D ve ark 2015). Bahsi geçen antijen antikor aktivasyonu T antijen aktivasyonu olarak adlandırılır, birlikte bebek ve çocuklarda daha sık görülür (Seger R ve ark 1981; Ramasethu J ve ark 2001). Diğer mekanizma ise; pnömokok enfeksiyonu sırasında Plazminojeni bağlayan pnömokok yüzey proteinlerinin (PspC) ekspresyonunun artması. Bu, plazmin oluşumuyla sonuçlanır ve bu da fibrinojen parçalanması ve kompleman aktivasyonu ile sonuçlanır ve endotelial hücre hasarına yol açar (Meinel c ve ark 2018)

Pnömokok ile ilişkili HÜS'lü hastalar tipik olarak ampiyem veya efüzyonun eşlik ettiği pnömoni (yüzde 70) ile başvururlar. Menenjit, vakaların yaklaşık yüzde 20 ila 30'unda meydana gelen en yaygın ikinci bulgudur. HÜS ile ilişkili diğer pnömokok enfeksiyonları arasında izole bakteriyemi, sinüzit ve otitis media bulunur (Niaudet P ve ark 2019)

Enfeksiyona ait semptomların başlangıcıyla HÜS gelişimi arasındaki zaman yaklaşık bir haftadır (Krysan DJ ve ark 2001). Tanı için kan, plevra ya da beyin omurilik sıvı kültürlerinde *Streptokok pnömöni*'nin üretilmesi ya da eritrositlerde T antijenin gösterilmesi gerekir (Brandt J ve ark 2002).

STEC HÜS'lü çocuklara kıyasla pnömokok ilişkili HÜS olan çocuklarda daha şiddetli oligüri ve trombositopeni ile seyreder ve daha fazla transfüzyon gerektirir. Ekstra renal komplikasyonlar da sık görülür ve purpura fulminans, pankreatit, kolelesistit, ve trombozu kapsar. (Banerjee R ve ark 2011).

STEC HÜS'e göre ölüm ve sekel oranı riski daha yüksektir. Akut ölüm yüzdesi yaklaşık %25'tir (Lynn RM ve ark 2005). Nüks bildirilmemiştir. Diğer HÜS vakalarından farklı olarak Coomb's pozitifliği görülür. Plazma tedavisi içeriğinde Thomsen-Friedenreich antijene karşı antikor barındırması ve alevlenmeye sebep olması nedeniyle kontrendikedir. (Cochran JB ve ark 2004)

2.1.5. İnfluenza ve H1N1 ilişkili HÜS

2009 yılındaki salgından sonra İnfluenza A ve H1N1 enfeksiyonu olan olgularda HÜS gelişimini gösteren çok sayıda olgu bildirilmiştir (Trachtman H ve ark 2011). Hemolitik üremik sendroma yol açan patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte pnömokokla benzer

şekilde, virüs yüzeyindeki nöraminidazın eritrositlerdeki nöraminik asiti lizise uğratması sonucu Thomsen-Friedenreich antijeninin ortaya çıkmasına sebep olduğu ve bu şekilde HÜS'e yol açtığı öne sürülmüştür. (Golubovic E ve ark 2011). Bunun yanında İnfluenza A enfeksiyonları esnasında pnömokok gibi sık ikincil bakteriyel enfeksiyon gelişmesinden dolayı, influenza ilişkili HÜS vakalarının aslında ikincil pnömokok enfeksiyonundan dolayı oluştuğunu öne süren yayınlarda mevcuttur. (Lei TH ve ark 2010). Etkenin kültürler ve PCR ile gösterilmesi ve spesifik antikorların olması tanıyı koydurur. Tedavi için oseltamivir verilir. (Bento D ve ark 2010).

2.1.6. Eşlik Eden Hastalıklara İkincil HÜS

2.1.6.1. Kemik İliği ve Solid Organ Transplantasyonu

Çeşitli transplantasyonlar sonrası HÜS gelişebilir. Bunlardan kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası mikroanjiyopatide görülen klinik ve laboratuvar bulgularının spesifik olmaması ve nakil sonrası görülen diğer komplikasyonlara benzemesi sebebiyle görülme sıklığı üzerinde net bilgi mevcut değildir. (Iacopino P ve ark 1999; George JN ve ark 2004). Hematopoetik hücrelerin transplantasyonu durumunda, HÜS radyoterapi, ilaçlar veya transplantasyon sonrası gelişen enfeksiyonlarla ilişkili görünmektedir. Bahsi geçen bu etkenler, doğrudan veya dolaylı yolla inflamatuvar ve prokoagülan faktörlerin salınımına yol açarak ve tromboz oluşumuna neden olur (Daly A ve ark 2002).

HÜS, karaciğer, böbrek, kalp, akciğer, pankreas ve incebağırsak naklinden sonra da ortaya çıkarabilir. Böbrek nakli sonrası hem de novo HÜS hem de tekrarlayan HÜS gözlenir (Salvadori ve ark 2013). Solid organ transplantasyonu sonrasında ise özellikle ilk üç ayda risk yüksektir. (Reynolds JC ve ark 2003) Renal transplant sonrası %90 (Singh N ve ark 1996), karaciğer transplantı sonrası %4 oranında görülür ve çoğunlukla immün supresif tedavi ile tetiklenir. (Verbiest A ve ark 2014). İshal ilişkili HÜS nedeniyle SDBY'ne ilerleyip böbrek nakli yapılan vakalarda tekrarlama nadirdir. (Chiurciu C ve ark 2002). Atipik HÜS nedeniyle böbrek nakli yapılan vakalarda tekrarlayan trombotik mikroanjiyopati riski %20 veya daha fazladır (Reynolds JC ve ark 2003; Ruggenenti P 2002). Genetik faktörler sonrası HÜS gelişen vakalarda transplant sonrası nüks ihtimali yüksek olup eş zamanlı karaciğer nakli ile önüne geçilebilir (Remuzzi G ve ark 2002).

Transplantasyon sonrası immun supresif ilaçlarla beraber influenza A, CMV ve parvovirüs B19 gibi viral enfeksiyonlar da suçlanmıştır. Tedavi seçenekleri arasında immünsüpresifin değiştirilmesi, İVİG ve rituksimab bulunmaktadır. Plazma tedavisinin etkisi hakkında kesin bir kanı yoktur (McLeod BC ve ark 2002). Hastaların sağ kalım oranı 3 yıllık süre zarfında %50 olarak bildirilmiştir (Reynolds JC ve ark 2003).

2.1.6.3. Malignite

Kanser hastalarında trombotik mikroanjiyopati oluşumu kanserin kendi etkisi ya da kemoterapi ve iyonizan radyasyona sekonder görülebilir (Qu L ve ark 2005). Daha çok mide, meme ve akciğer adenokarsinomuna sekonder görülmektedir (Kwaan HC ve ark 2001). Kanserli hücreler etkisiyle gelişen mikroanjiyopatide tümör hücresinden salınan pıhtılaşma faktörleri ve diğer sitokinler nedeniyle endotel zedelenmesi ve intravasküler fibrin birimi nedeniyledir (George JN ve ark 2013) Renal fonksiyon bozukluğu daha az sıklıkta gözlenir (Fontana S ve ark 2001).

2.1.6.4. Otoimmün Hastalıklar

Hemolitik üremik sendrom; sistemik lupus eritematozus, skleroderma ve anti-fosfolipid sendromu gibi otoimmün hastalıkların klinik bir belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. HÜS / TTP, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarının %8,4'ünde bildirilmiştir (Banfi G ve ark,1991). Etiyolojisi belirsizdir. ADAMTS13 ve trombosit glikoprotein CD36'ya yönelik antikolar SLE hastalarında tanımlanmıştır ve endotel hasarına ve vWF salınımında artışa neden olarak mikroanjiyopatiyi tetikleyebilir (Vasoo S ve ark 2002). Birkaç çalışmada lupus antikoagülan veya antikardiyolipin antikolarıyla beraber antifosfolipid antikolarının varlığının da trombotik mikroanjiyopatiye sebep olduğu öne sürülmüştür (Durand JM ve ark 1991). Bunun yanında antifosfolipid antikolarının glomerüler skleroza neden olduğu bildirilmiştir (Ruggenti P ve ark 2001).

Klinik bulgular asıl olarak ciddi kan basıncı yüksekliği, proteinüri ve böbrek yetmezliğidir. (Amoura Z ve ark 2004). Steroid verilmesi ve plazmaferez tedavisinin tek başına veya birlikte uygulanması en yaygın tedavi şeklidir (Espinosa G ve ark 2014)

Tedavide bazı vakalar tek başına plazma değişim tedavisine iyi yanıt vermiştir. Bunun yanında plazmaferez tedavisine ek olarak otoantikoların salınımını engellemek ve

temizlemek amacıyla immünsüpresif ve sitotoksik ilaçlar da kullanılmış ve yanıt iyi olmuştur (Vasoo S ve ark 2002)

2.1.6.5. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Enfeksiyonu

HİV enfeksiyonuna sekonder HÜS çocuklarda nadirdir (Ray PE ve ark 1998). Hemolitik Üremik Sendrom, HIV pozitif popülasyonda daha yaygındır ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. (Peraldi MN ve ark 1999) HIV-HÜS patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte virüsün endotelyumu doğrudan etkilediği ve böylece endotel disfonksiyonu ve mikroanjiyopatiye sebep olduğu öne sürülmüştür (Segerer S ve ark 2002). HİV ile enfekte olan hastalarda ADAMTS13 aktivitesinin ciddi azalmasıyla beraber TTP meydana geldiği gözlenmiştir (Terrell D ve ark 2005).

2.1.6.6. İlaçlar

Birçok ilaç mikroanjiyopati gelişmesine sebep olabilir. Yapılan bir çalışmada 78 farklı ilacın mikroanjiyopatiye yol açtığı ve bunların 22'sinin nedeninin kanıtlandığı bildirildi (Al-Nouri ZL ve ark 2015). Özellikle kinin bütün ilaca sekonder TMA vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturan ve etki mekanizması belli olan tek ilaçtır (Reese JA ve ark 2010). Kinin aynı zamanda bazı içeceklerde de bulunur ve TMA'ya yol açabilir (Gottschall JL ve ark 1994; Gottschall JL ve ark 1991). Bunların yanında bazı bitkisel ilaçların (*Cupressus funebris* ve *Echinacea pallida*) ve diyet takviyesinin (krom pikolinat) de TMA'ya yol açtığı gösterilmiştir (Royer DJ ve ark 2010).

İlaç ilişkili HÜS için iki mekanizma öne sürülmüştür; akut immün reaksiyon ve doza veya süreye bağlı toksisite. İmmün aracılı reaksiyonda ilaç veya ilaç metaboliti; trombositler, nötrofiller ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çoklu hücrelerle reaksiyona giren antikorların oluşumuna neden olur (D F Stroncek ve ark1992). Bu mekanizma özellikle kinin için gösterilmiştir.

Tienopiridinler (tiklopidin ve klopidogrel) ilaç ilişkili HÜS'de en çok suçlanan ajanlar olmalarına rağmen bazı çalışmalarda tekrar kullanım olmadan mikroanjiyopati gelişmesi nedeniyle rastlantısal olduğu öne sürülmüştür. (Bennett CL ve ark 1998; Bennett CL ve ark 2000).

Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), endotelin-1'in aracılık ettiği endotele doğrudan toksisite ile atipik HÜS indükleyebilir. mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus), VEGF'nin inhibisyonu ile atipik HÜS indükleyebilir (Sartelet H ve ark,2005) Maligniteyi tedavi etmek için kullanılan ilaçlar arasında cisplatin, mitomisin, bleomisin, adriamisin, sisplatin, gemsitabin, oksiplatin, 5-florourasil ve deoksikofomisin atipik HÜS'e neden olduğu bilinmektedir. Mitomisin C'nin endotel üzerinde doğrudan toksik etkisi ile atipik HÜS'e neden olduğu düşünülmektedir. Kombine kemoterapinin bir parçası olarak mitomisin alan hastalarda atipik HÜS insidansı %4-15'tir (Valavaara R ve ark 1985).

VEGF inhibitörleri (Bevacizumab, sorafenib ve sunitinib) ilaç ilişkili HÜS sebepleri arasındadır (Bollée G ve ark2009).

İlaç ilişkili HÜS tanısı tipik olarak kötüleşen böbrek fonksiyonu olan, trombositopeni ve kan yaymasında şistositlerde açıklanamayan bir azalma ile başvuran herhangi bir kişiden şüphelenilebilir. Çoğu birey trombositopeni ve hemolitik anemiye sahiptir ve ilgili ilaçlardan birini almaktadır. Diğer HÜS nedenleri dışlanmalıdır (James N George ve ark 2019)

Tedavi ilacın kesilmesi ve destekleyici tedaviden oluşur. Kalsinörin inhibitörüne sekonder gelişen HÜS te plazmaferez kullanılır. (Angioi A ve ar 2016). IVIG tek başına veya plazma ile birlikte kullanılmış olup etkisi değişkendir. (Qian Q. 2014).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Şekli

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji-Romatoloji kliniğinde Ocak 2009-Mayıs 2020 tarihleri arasında takip edilen hastalarımızı dâhil ettik. HÜS tanısı olan 30 olgumuzun dosyalarının geriye dönük inceledik. Hastalarımızın dosyalarını tarayarak; cinsiyet, şikayetlerin başlama yaşı, şikayetlerin başlama zamanı başvuru anındaki laboratuvar bulguları, klinik seyir anüri süresi, böbrek dışı organ tutulumları, takibi sırasında görülen komplikasyonları, tedavi ve prognoza ait verileri kaydedildi.

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar tetkikleri (hemoglobın, lökosit, trombosit, üre, kreatinin, LDH, sedimentasyon, CRP, C3, C4, ANA, antidsDNA, ferritin sodyum potasyum kalsiyum AST, ALT, Trigliserit, Kolesterol HDL, LDL, PT aPTT, albumin,total bilirubin,direkt bilirubin tam idrar tahlli, kan gazı değerleri ve bu değerlerin hastaların yaş grubuna göre normal aralıkta olup olmadıkları incelendi.

Dosyaların incelenmesinde, tanı ve takibi sırasındaki kaydedilen bilgiler ve laboratuvar sonuçları dikkate alınarak veriler elde edildi.

Hastalarda tam kan sayımında, total lökosit sayısı $4000/mm^3$ ' den düşük ise lökopeni, $10.000/mm^3$ 'den yüksek ise lökositoz, hemoglobın değeri $11,9 mm^3$ 'den düşük ise anemi, trombosit sayısı $150,000 mm^3$ 'den düşük ise trombositopeni olarak değerlendirildi. Diğer laboratuvar değerlerinin normal aralığı ilgili tabloların altında belirtilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların farklı değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler olarak sunulmuştur. Grupların sıra ortalamaları arasındaki farklılaşmaları değerlendirmek için Kruskal Wallis Testi ve Mann-Whitney-U Testi kullanılmıştır ve karşılaştırma gruplarında, ortanca ile Q1 ve Q3 değerlerine yer verilmiştir. Kategorik verilerde ise grupların kategorilere dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için Ki-kare analizi yürütülmüş ve çapraz tablolara yer verilmiştir. Ayrıca bazı değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Pearson

korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi < 0.05 olarak belirlenmiştir.

3.3. Etik Kurul

Bu tez çalışmasına, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 19.06.2020 tarihli ve 2020/2604 sayılı kararı ile Etik Kurul Onayı aldıktan sonra başlandı.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji-Romatoloji kliniğinde Ocak 2009-Mayıs 2020 tarihleri arasında takip edilen hastalarımızı dâhil ettik. HÜS tanısı olan 30 olgumuzun dosyalarının geriye dönük inceledik.

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya katılan 30 olgunun 17'si (%56,7) kız, 13'ü (%43,3) erkekti. Olguların 19'u (%63,3) tipik HÜS, 11'i (%36,7) ise atipik HÜS olarak değerlendirildi. Atipik olguların 5'i (%45,4) erkek, 6'sı (%54,6) kız iken tipik olguların 9'u (%47,3) erkek, 10'u (%52,7) kızdı. Olguların kliniğimize başvuru yaşı ortalaması $3,63\pm 3,69$ yılı. Olguların 18'inin (%60) başvuru yaşı 2 yaş altındaydı. En küçük yaştaki başvuru 9 ayken en yüksek 10 yaştı. Tüm olguların şikâyetlerinin başlama zamanı ile hastaneye başvuru zamanı arasındaki süre ortalama $6,33\pm 3,95$ gündür. Sonuçlar ayrıntılı olarak incelendiğinde, diyare pozitif (tipik HÜS) hastaların başvuru yaş ortalaması $3,12\pm 3,64$ yıl, şikâyetin başlama zamanı ortalamalarının ise $7,37\pm 4,57$ gün olduğu görülmektedir. Ayrıca kanlı ishal şikâyeti ile gelen başvuru yaşı ortalamalarının $4,98\pm 5,67$, şikâyetin başlama zamanı ortalamalarının ise $6\pm 3,93$ (3-15) gün olduğu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4,1 ve 4,2 incelenebilir.

Tablo 4.1. Katılımcıların Cinsiyetlerine ve Tipik-Atipik Olma Durumlarına göre Sıklık Analizleri

Cinsiyet	n	%	Tipik-Atipik Olma Durumu	N	%
Kız	17	56,7	Tipik	19	63,3
Erkek	13	43,3	Atipik	11	36,7
Total	30	100,0	Total	30	100,0

Tablo 4.2. Katılımcıların Başvuru Yaşları ve Şikâyetin Başlama Zamanına ilişkin Betimsel Bulgular

Değişkenler	En Düşük		En Yüksek		Ort.	S
	N	Değer	Değer	N		
Başvuru Yaşı(yıl)	30	,75	16,75	3,63	3,69	
Şikâyetin Başlama Zamanı (gün)	30	3,00	19,00	6,33	3,96	

Çalışmada olguların başvuru şikâyetlerine ilişkin sıklık analizleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçları incelendiğinde, olguların en sık başvuru şikâyetlerinin 19'ı (%63,4) ishal bu

grubun içinde 8'i (%26,7) kanlı ishal ve 6'sı (%20) gros hematüri olduğu görülmektedir. En düşük düzeydeki başvuru şikâyetleri ise kusma (10) ve periorbital ödemdir (%3,3). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.3 incelenebilir.

Tablo 4.3. Hastaların Başvuru Şikâyetlerine Sıklık Analizi Sonuçları

Başvuru Şikâyeti	n	%	Başvuru Şikâyeti	n	%
İshal	19	63,4	Periorbitalödem	1	3,3
Kanlıİshal	8	26,7	ÜSYE	1	3,3
Gross Hematuri	6	20,0			
Kusma	3	10			

Olgularımızın 22'sinde (%73,3) hipertansiyon gelişti, 8'inde (%26,7) tansiyon normal aralıkta seyretti. Olguların 3'ünde (%10) seyir esnasında KBY gelişti. Ayrıca takipler esnasında 2 kardeş olguda (%6,6) nüks gelişti, bu olgularda MCP mutasyonu pozitif olarak gelmiştir. Bununla birlikte üç atipik vakada da faktör H heterozigot mutasyonu saptanmıştır. Takipler sırasında 2 olgu (%6,6) exitus olmuştur. Dört olgu (%13,3) düzeli eculizumab almaktadır. Dört olguda (%13,3) proteinüri devam etmiş ilaçlı stabil klinik olarak takip edilmektedir. Takipler sırasında 17 hastada (%56,6) anüri gelişmiştir. Anüri süreleri en az 12 saat en fazla 23 gündür. Anüri gelişen hastaların ortalama gelişme süresi $16,11 \pm 10,42$ gün olarak bulunmuştur.

Olguların ortalama hastanede kalış süresi 25,9 (2-71) gündür. Tipik HÜS'ler için bu değer $20,16 \pm 10,95$ olup atipik HÜSler için $32,83 \pm 20,51$ gündür. Olguların böbrek dışı organ tutulumu ile durumları değerlendirildiğinde, 24 olguda böbrek dışı organ tutulumu olmadığı görülmüştür. Bir olguda Akut lenfoblastik lösemiye sekonder HÜS görülmüştür. Ayrıca iki olguda akut karaciğer tutulumu birer olguda ise DVT, ensefalopati, kolelitiazis gözlemlenmiştir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.4 incelenebilir.

Tablo 4.4.*Böbrek Dışı Organ Tutulumuna İlişkin Sıklık Analizi Sonuçları*

Böbrek Dışı Organ Tutulumu	N	%
Böbrek Dışı Organ Tutulumu Yok	24	80
Karaciğer Tutulumu	2	6,6
DVT	1	3,3
Ensefalopati	1	3,3
Kolelitiazis	1	3,3
ALL	1	3,3
Toplam	30	100,0

4.2 Laboratuvar Bulguları

Çalışmamızda olguların başvuru anındaki laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Olguların tümünde periferik yaymada hemoliz bulguları mevcuttu. Olguların başvuru anındaki trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ve LDH ölçümlerine ilişkin medyan ve Q1-Q3 değerleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar trombosit sayısının medyan değerinin 49000 (12000-175000), hemoglobin değerinin 6,25 (4,8-11), üre değerinin 151,50 (33-284), kreatinin değerinin 3,09 (0,43-8,5) ve son olarak LDH değerinin ise 2014 (418-3408) olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda tipik HÜS'lerde hemoglobin değeri ortalama 6,35 (4,80-9,50), trombosit değeri ortalama 48500 (12000-175000), LDH değeri ortalama 2188 (533-3408), kreatinin değeri ortalama 3,32 (0,43-9,90), üre değerleri ortalama 156,50 (33-284) olarak bulunmuştur. Atipik HÜS'lerde sırasıyla hemoglobin değeri ortalama 5,70 (4,9-6,70), trombosit değeri ortalama 70000 (24900-84000), LDH değeri ortalama 1558 (751-3115), kreatinin değeri ortalama 3,19 (1,01-5,90) üre değerleri ortalama 135,8 (112-242) olarak bulunmuştur. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4,5 incelenebilir.

Tablo 4.5.*Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre, Kreatinin ve LDH Ölçümlerine İlişkin Medyan ve Q1-Q3 Değerleri*

Değerler	Trombosit				
	Sayısı	Hemoglobin	Üre	Kreatinin	LDH
Medyan	49000	6,25	151,50	3,09	2014
Q1	25000	5,65	122,50	1,25	1159
Q3	73400	6,83	211,50	4,55	2615,50
Normal Değerler	150-400 10 ³ /uL	12,1-17,2 g/dL	16,6-48,5 g/dL	0,24-0,6mg/dL	135-214u/L

Bu çalışmada ayrıca olguların diğer başvuru laboratuvar bulgularına ilişkin medyan ve Q1-Q3 değerleri de incelenmiştir. Hastaların yapılan ölçümlerinde tüm olguların beyaz küre medyan değeri 14200 (4-10000) ve tipik ve atipik HÜS'ler için sırasıyla 8165,63±1930,30 ve 4968,0±1823,49 olarak bulunmuştur. C reaktif protein (CRP) değeri 13,45 (0-5) olup hafif yüksek olarak bulunmuştur. Olguların Aspartat transaminaz (AST) medyan değeri 64 (5-34) olup hafif yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca 2 olguda (%6,6) Alanin transaminaz (ALT) değerleri anlamlı artış göstermiştir. Olguların ferritin düzeyi 495,45 (14,5-290) olup yüksek olarak bulunmuştur. Olguların C3-C4 medyan değerleri normal aralıkta bulunmuştur bununla birlikte 2 olguda (%6,6) C3 düşüklüğü görülmüştür. Olguların 15'ine (%50) ADAM TS 13 aktivitesi bakılmıştır ve hepsinde normal aralıkta bulunmuştur (>%10). En düşük değer 43 en yüksek değer 109 olarak gelmiştir. Olguların kan ölçümlerine ilişkin değerler ayrıntılı olarak Tablo 4,6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Olguların Kan Ölçümlerine ilişkin Değerler

Değerler	Beyaz Küre Sayısı	MCV	Demir	Demir Bağlama	Ferritin	INR
Medyan	14200	75,75	91,00	210,50	495,45	1,06
Q1	8585	70,75	83,00	178,50	99,25	,97
Q3	18465	77,40	123,00	263,25	678,43	1,25
Normal Değerler	4-10 10 ³ /uL	82-99fL	50-170 µg/dL	70-310 µg/dL	14,5-290ng/mL	1-1,5
Değerler	CRP	LDL	HDL	Kolesterol	TG	VLDL
Medyan	13,45	90,00	29,70	192,00	308,50	42,00
Q1	4,45	66,18	19,55	160,00	198,00	26,40
Q3	55,75	110,25	44,90	227,50	492,25	61,75
Normal Değerler	0-5 mg/L	<100mg/dL	35-70mg/dL	0-200mg/dL	0-150mg/dL	0-30mg/dL
Değerler	Sodyum	Potasyum	Kalsiyum	Fosfor	AST	ALT
Medyan	133	4,25	8,40	5,64	64,00	32,00
Q1	130	3,72	8,00	4,80	46,00	19,75
Q3	136	5,10	9,00	7,21	104,00	85,50
Normal Değerler	135-145mmol/L	3,5-5,1 mmol/L	8,4-10mg/dL	2,3-4,7mg/dL	5-34 u/L	0-55u/L
Değerler	Albumin	İdrar Dansite	Mikro Albumin	Fibrinojen	Ddimer	Sedim
Medyan	3,00	1012,00	50,00	338,50	6,29	17,50
Q1	2,60	1009,75	9,14	283,25	2,29	9,00
Q3	3,13	1014,25	193,00	385,50	10,85	41,25
Normal Değerler	3,5-5,2 g/dL	1015-1025	0-30 mg/g	200-400mg/dL	0-0,4mg/mL	0-20mm/h
Değerler	Ürik Asit	PH	PT	APTT	DBİL	İBİL
Medyan	8,80	7,37	13,10	26,00	,32	,72
Q1	7,30	7,31	12,80	23,80	,18	,42
Q3	12,30	7,41	15,90	29,00	,44	1,23
Normal Değerler	2,6-6mg/dL	7,35-7,45	9,8-14sn	25-40sn	0-0,30mg/dL	0,2-1,2mg/dL
Değerler	CO2	HC03	C3	C4	ADAMTS-13	İdrarda Protein/Kreatinin
Medyan	29,00	17,00	1,22	0,16	90,50	8,95
Q1	20,00	11,60	1,01	0,11	66,75	5,00
Q3	33,00	19,60	1,39	0,24	107,25	16,25
Normal Değerler	35-45mmHg	21-27mmol/	0,9-1,8g/L	0,1-*,4g/L	-	-

Olguların kan değerlerine ilişkin kategorik ölçümler frekans analizleri ile gerçekleştirilmiştir. ANA değeri bakılan 25 olgunun ve ANTİ ds-DNA bakılan 16 olgunun hepsinde negatif sonuç gelmiştir. Olguların hepsinde proteinüri mevcuttu ayrıca 28 olguda (%93,3) nefrotik düzeydeydi. Aynı olguların albümin düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Bununla birlikte tüm olgularda hematüri gözlenmiştir. Bunun yanında 6 olguda gros hematüri gözlenmiştir. Olguların hepsine idrar kültürü tahlili yapılmış; 25 (%83,3) olgunun idrar kültürü normal sınırdadır çıkmıştır. Olguların 2'sinde (%6,6) Proteus, 1'inde (%3,3) Klebsiella, 1'inde (%3,3) E. Coli, 1'inde (%3,3) ise maya üremiştir. Ayrıca hastaların 5'ine (%16,6) tanı amacıyla biyopsi yapılmış bir olguda mezengial hücre artışı, 4 olguda ise trombotik mikroanjiyopati bulgusu görülmüştür.

Çalışmamızda trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ölçümlerinin normale dönme sürelerine ilişkin medyan ve Q1-Q3 değerleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar trombosit sayısının normale dönme süresine ilişkin medyan değerinin 8 (4-60) gün, hemoglobin değerinin 23 (5-103) gün, üre değerinin 30 (7-125) gün, kreatinin değerinin ise 16 (3-46) gün olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara göre ilk normale gelen değer trombosit en son normalleşen değer de üre olduğu görülmüştür. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.7 incelenebilir.

Tablo 4.7. Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre ve Kreatinin Ölçümlerinin Normale Dönme Sürelerine İlişkin Medyan ve Q1-Q3 Değerleri

Değerler	Trombosit Sayısı	Hemoglobin	Üre	Kreatinin
Medyan(gün)	8	23	30	16
Q1	6	9.50	11	7
Q3	15.50	35.50	59	39

Trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ve LDH ölçümlerine ilişkin sıra ortalamalarının tipik ve atipik olgularda anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını incelenmiş elde edilen sonuçlara göre, tipik ve atipik grupların ölçümlerinde anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmamıştır, $p > .05$ Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.8 incelenebilir.

Tablo 4.8. Olguların Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre, Kreatinin ve LDH Ölçümlerine İlişkin Değerlerinin Tipik Atipik Olma Durumuna göre Karşılaştırılması

Değişkenler	Tipik Atipik	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	P
Trombosit Sayısı	Tipik	18	14,58	48500	24500-70700	-.337	,736
	Atipik	11	15,68	49000	25000-76000		
Hemoglobin	Tipik	19	15,97	6.30	5.80-6.90	-.388	,698
	Atipik	11	14,68	5.90	5.50-6.70		
LDH	Tipik	18	16,44	2087.50	1265.5-2788	-1.169	,243
	Atipik	11	12,64	1558	751-2466		
Üre	Tipik	19	15,21	153	115-180	-.237	,813
	Atipik	11	16,00	137	125-223		
Kreatinin	Tipik	19	15,26	3.14	0.85-5.09	-.229	,819
	Atipik	10	14,50	2.24	1.37-4.15		

Olguların başvuru anındaki trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ve LDH ölçümlerine ilişkin değerlerin cinsiyetlere göre anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığı incelemiş ve sadece üre değerinde cinsiyetler arasında fark olduğu, kızların üre değeri sıra ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak diğer ölçümlerde anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmamıştır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.9 incelenebilir.

Tablo 4.9. Olguların Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre, Kreatinin ve LDH Ölçümlerine İlişkin Değerlerinin Cinsiyetlere göre Karşılaştırılması

Değişkenler	Cinsiyet	N	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
Trombosit Sayısı	Kız	17	15,15	42000	24950-81000	-,111	,912
	Erkek	12	14,79	55500	25500-69750		
Hemoglobin	Kız	17	15,35	5,9	5.75-6.85	-,105	,917
	Erkek	13	15,69	6,4	5.2-7.3		
LDH	Kız	16	12,50	1723	774-2382	-1,754	,079
	Erkek	13	18,08	2255	1328.5-2877		
Üre	Kız	17	19,09	180	143-221	-2,554	,011
	Erkek	13	10,81	135,80	99.5-155		
Kreatinin	Kız	16	16,13	3,17	1.22-4.97	-,789	,430
	Erkek	13	13,62	1,76	1.11-4.44		

Olguların başvuru anındaki trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ve LDH ölçümlerine ilişkin değerlerin olguların diyaliz alma durumuna göre anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiş ve sonuçlarda üre ve kreatinin değerlerinde gruplar arasında fark olduğunu, diyaliz alanların üre ve kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak diğer ölçümlerde anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmamıştır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.10 incelenebilir.

Tablo 4.10. Trombosit Sayısı, Hemoglobin, Üre ve Kreatinin Ölçümlerinin Olguların Diyaliz Alıp Almamalarına göre Karşılaştırılması

Değişkenler	Diyaliz Alma Durumu	N	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
Trombosit Sayısı	Almadı	11	16,45	8	6-16	-,719	,472
	Aldı	18	14,11	8.50	6-16,25		
Hemoglobin	Almadı	12	12,50	5.9	4,95-6,63	-1,526	127
	Aldı	18	17,50	6.45	5,88-6,98		
LDH	Almadı	12	12,83	1461,50	873.75-2217,75	-1,151	,250
	Aldı	17	16,53	2255	1159-2807		
Üre	Almadı	12	7,96	120	102,50-139,25	-3,833	,000
	Aldı	18	20,53	182	157,50-227,75		
Kreatinin	Almadı	12	7,17	1.08	,68-1,65	-4,162	,000
	Aldı	17	20,53	4.37	3,12-5,95		

Bu çalışmada olguların kan ölçümlerine ilişkin değerlerin sıra ortalamalarının olguların tipik-atipik olma durumuna bağlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda beyaz küre sayısının tipik olgularda, atipik olgulardan daha yüksek seyrettiğini; aksine fibrinojen değerinin ise atipik olgularda, tipik olgulardan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Üre, kreatinin, sodyum, potasyum gibi elektrolitlerin ve diğer parametrelerin olgunun tipik ya da atipik olmasına bağlı anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmamıştır. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.11 incelenebilir.

Tablo 4.11. Olguların Kan Ölçümlerine ilişkin Değerlerin Tipik-Atipik Olma Durumuna göre Karşılaştırılması

Değerler	Tipik Atipik	n	Sıra Ortalaması	z	T
Beyaz Küre Sayısı	Tipik	19	18,47	-2,432	,015
	Atipik	11	10,36		
MCV	Tipik	19	15,42	-,065	,949
	Atipik	11	15,64		
Demir	Tipik	6	4,92	-1,189	,234
	Atipik	5	7,30		
Demir Bağlama	Tipik	6	6,67	-1,492	,136
	Atipik	4	3,75		
Ferritin	Tipik	9	7,00	-1,429	,153
	Atipik	7	10,43		
INR	Tipik	17	14,82	-,705	,481
	Atipik	10	12,60		
PT	Tipik	17	14,94	-,804	,421
	Atipik	10	12,40		
APTT	Tipik	17	14,18	-,151	,880
	Atipik	10	13,70		
Fibrinojen	Tipik	16	10,38	-2,636	,008
	Atipik	10	18,50		
DDİMER	Tipik	13	12,08	-1,014	,311
	Atipik	8	9,25		
SEDİM	Tipik	19	14,87	-,517	,605
	Atipik	11	16,59		
CRP	Tipik	19	15,26	-,194	,846
	Atipik	11	15,91		
LDL	Tipik	4	4,00	-,577	,564
	Atipik	4	5,00		
HDL	Tipik	5	5,20	-,245	,806
	Atipik	4	4,75		
Kolesterol	Tipik	6	5,83	-,641	,522
	Atipik	6	7,17		
TG	Tipik	6	6,33	-,160	,873
	Atipik	6	6,67		
VLDL	Tipik	4	5,25	-,245	,806
	Atipik	5	4,80		

Tablo 4.11. (Devamı)Olguların Kan Ölçümlerine ilişkin Değerlerin Tipik-Atipik Olma Durumuna göre Karşılaştırılması

Değerler	Tipik Atipik	n	Sıra Ortalaması	z	T
DBİL	Tipik	13	9,77	-1,504	,133
	Atipik	9	14,00		
İBİL	Tipik	13	10,00	-1,303	,193
	Atipik	9	13,67		
İdrar Dansite	Tipik	19	16,76	-1,038	,299
	Atipik	11	13,32		
Mikroalbumin	Tipik	17	13,82	-,151	,880
	Atipik	10	14,30		
ADAMTS13	Tipik	6	6,67	-,646	,518
	Atipik	8	8,13		
Sodyum	Tipik	19	15,92	-,346	,729
	Atipik	11	14,77		
Potasyum	Tipik	19	14,16	-1,100	,271
	Atipik	11	17,82		
Kalsiyum	Tipik	19	15,97	-,388	,698
	Atipik	11	14,68		
Fosfor	Tipik	19	14,13	-1,119	,263
	Atipik	11	17,86		
Albumin	Tipik	19	15,87	-,303	,762
	Atipik	11	14,86		
AST	Tipik	19	16,05	-,452	,651
	Atipik	11	14,55		
ALT	Tipik	19	14,95	-,452	,651
	Atipik	11	16,45		
Ürik Asit	Tipik	17	15,21	-1,030	,303
	Atipik	10	11,95		
PH	Tipik	15	13,27	-1,230	,219
	Atipik	8	9,63		
CO2	Tipik	15	12,23	-,227	,821
	Atipik	8	11,56		
HC03	Tipik	15	12,23	-,226	,821
	Atipik	8	11,56		
C3	Tipik	18	15,53	-,427	,669
	Atipik	11	14,14		
C4	Tipik	18	13,36	-,986	,324
	Atipik	10	16,55		

Bu çalışmada bahsi geçen laboratuvar bulgularının cinsiyete bağlı olarak farklılaşp farklılaşmadığı da incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar kızların Main Corpuscular Volum (MCV) değeri sıra ortalamasının kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu ancak diğer kan değerlerinde cinsiyete bağlı anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda olguların kan gruplarına da bakılmıştır. Olguların 13'ü (%43,3) ARh (+), 9'u(%30) ORh (+), 4'ü (%13,3)BRh (+) ve 4'ü (%13,3) ABRh (+) olmak üzere dört gruptan oluşmuştur ve kan gruplarının toplumdaki sıklığına benzer şekilde olduğu görülmüştür. Olguların hastanede yatış sürelerinin, kan gruplarına göre anlamlı olarak farklılaşp farklılaşmadığını incelenmiş sonuçta gruplar arasında ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı görülmüştür. Olguların prognoz açısından son durumlarına göre dağılım oranlarının kan gruplarına göre farklılaşp farklılaşmadığını incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Çalışmamızda anüri süresi ile olgunun hastanede yatış süresi arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar iki değişken arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir, $P>0,05$.

Olguların 13'ünde anüri gelişmemiştir. Anüri gelişen olgular 0-1 gün, 1 günden fazla olmak üzere iki gruba ayrılmıştır ve olguların hastanede yatış sürelerinde anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelenmiştir. Analiz sonucunda grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olduğu görülmektedir, Elde edilen sonuçlar, anüri gelişmeyen ve anüri süresi 0-1 gün olan olgular arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir, $p >0,05$. Ancak her iki grubun hastanede yatış sürelerinin sıra ortalaması da anüri süresi bir günden fazla olan olgulardan anlamlı olarak daha kısadır $p<0,001$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.12 incelenebilir.

Tablo 4.12. Farklı Anüri Süresine Sahip Olguların Hastanede Kalma Sürelerine İlişkin Değerler

Anüri Süresi	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
Anüri yok	13	7,62	12	8-22	3.19	,001
1 Günden Fazla	8	16,50	40,50	30-42,75		
0-1 Gün	9	5,39	21	12-24	-3.137	,002
1 Günden Fazla	8	13,06	40,50	30-42,75		

Anüri süresi ve olgunun son durumunun oranları arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar farklı anüri sürelerine sahip olguların son duruma göre aralarında anlamlı bir farklılaşma olmadığına işaret etmektedir, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.13 incelenebilir.

Tablo 4.13. Olguların Anüri Süresi ve Son Durumunun Oranları

Anüri Süresi	Olgunun Son Durumu				Toplam	
	Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab		
	n					
0 Saat	n	2	8	1	2	13
	%	15,4	61,5	7,7	15,4	100
0-1 Gün	n	-	8	-	1	9
	%	-	88,9	-	11,1	100
1 Günden Fazla	n	-	3	4	1	8
	%	-	37,5	50	12,5	100
Toplam	n	2	19	5	4	30
	%	6,7	63,3	16,7	13,3	100

4.3 Tedavi ve Prognoz İlişkisi

Çalışmada birçok değişkenin prognoz ile arasındaki ilişki incelenmiştir. Prognoz için belirleyici iki değişken seçilmiştir: Olgunun hastanede yatış süresi ve olgunun son durumu. Olgunun hastanede yatış süresi gün olarak, olgunun son durumu ise; exitus, ilaçsız stabil klinik, düzenli eculizumab ve ilaçlı stabil klinik (proteinüri) olmak üzere dört grupta incelenmiştir. İlaçlı stabil klinik tanımı ile proteinüri nedeniyle ACE inhibitörü kullanan hastalar kastedilmiştir.

Olguların 18'i (%60) diyaliz almıştır. Bunun 11'i (%36,6) periton, 7'si (%23,3) hemodiyalizdir. Tipik vakaların % 57,8'i, atipik vakaların %63,6'sı diyaliz almıştır. Olgular diyaliz almayanlar, periton ve hemodiyaliz alanlar olmak üç gruba ayrılmıştır. Hastaların hastanede yatış sürelerinin diyaliz alıp almamasına ve alıyorsa hangi diyaliz türü aldığına göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, periton ve hemodiyaliz alanların hastanede yatış sürelerine ilişkin sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığını göstermektedir, $p > ,05$. Ancak hem periton ve hem de hemodiyaliz alanların hastanede yatış süreleri diyaliz almayanların yatış sürelerinden daha yüksektir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.14 incelenebilir.

Tablo 4.14. Farklı Diyaliz Türleri Uygulanan ya da Diyaliz Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler

Diyaliz Türü	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	P
Diyaliz Almadı	13	9,31	12,00	(8-21,30)	-2.181	,029
Periton	10	15,50	24	(18,75-32,50)		
Diyaliz Almadı	13	8,19	12	(8-21,30)	-2.383	,017
Hemodiyaliz	7	14,79	30	(22-43)		

Olguların son durumlarına göre dağılım oranlarının hastanın diyaliz alıp almamasına ve alıyorsa hangi diyaliz türü aldığına göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığına işaret etmektedir, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.15 incelenebilir.

Tablo 4.15. Farklı Diyaliz Türü ve Olguların Son Durumunun Oranları

		Olgunun Son Durumu				Toplam
		Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab	
Almadı	n	1	8	2	2	13
	%	7,7	61,5	15,4	15,4	100
Periton	n	-	7	2	1	10
	%	-	70	20	10	100
Hemodiyaliz	n	1	4	1	1	7
	%	14,3	57,1	14,3	14,3	100
Toplam	n	2	19	5	4	30
	%	6,7	63,3	16,7	13,3	100

Hastaların hastanede yatış sürelerinin hastanın cinsiyetine göre farklılaşıp farklılaşmadığına bakılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılaşma olmadığı görülmüştür, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.16 incelenebilir.

Tablo 4.16. Farklı Cinsiyetteki Olguların Hastanede Kalma Sürelerine İlişkin Değerler

Cinsiyet	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
Kız	17	16,71	24	(12-35)	-.861	,389
Erkek	13	13,92	21	(10-31)		

Olguların son durumlarına göre dağılım oranlarının, hastanın cinsiyetine göre farklılaşp farklılaşmadığını bakılmış ve gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı görülmüştür, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.17 incelenebilir.

Tablo 4.17. Olguların Cinsiyeti ve Son Durumunun Oranları

		Olgunun Son Durumu				Toplam
		Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab	
Kız	N	2	11	1	3	17
	%	11,8	64,7	5,9	17,6	100
Erkek	N	-	8	4	1	13
	%	-	61,5	30,8	7,7	100
Toplam	N	2	19	5	4	30
	%	6,7	63,3	16,7	13,3	100

Tüm olguların 26'sına (%86,6), tipik HÜS'lerin %78,9'u ve atipik HÜS'lerin %100'üne antibiyotik tedavisi verildi. Tercih edilen antibiyotik seftriakson olmuştur. Hastanede yatış sürelerinin hastanın antibiyotik kullanımına göre farklılaşp farklılaşmadığı değerlendirilmiş gruplar arasında anlamlı farklılaşma olmadığına işaret etmektedir, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.18 incelenebilir.

Tablo 4.18. Antibiyotik Kullanan ve Kullanmayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine İlişkin Değerler

Antibiyotik Kullanımı	N	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
Yok	4	8,13	10	3.50-21	-1,805	,071
Var	26	16,63	22	12-40		

Olguların son durumlarına göre dağılım oranlarının hastanın antibiyotik kullanımına göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiş gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığına işaret etmektedir, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için 4.19 incelenebilir.

Tablo 4.19. Olguların Antibiyotik Kullanımı ve Son Durumunun Oranları

Antibiyotik Kullanımı		Olgunun Son Durumu				Toplam
		Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab	
Antibiyotik Yok	n	-	3	1	-	4
	%	-	75	25	-	100
Antibiyotik Var	n	2	16	4	4	26
	%	7,7	61,5	15,4	15,4	100
Toplam	n	2	19	5	4	30
	%	6,7	63,3	16,7	13,3	100

Kanlı ishal şikâyetiyle gelen hastaların hastanede yatış sürelerinin hastanın antibiyotik kullanımına göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiş grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı farklılaşma olmadığına işaret etmektedir, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.20 incelenebilir.

Tablo 4.20. Kanlı İshalle Gelen Olguların Antibiyotik Kullanıp Kullanmama Durumuna göre Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler

Antibiyotik Kullanımı	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
Yok	2	6,50	18	12-	-,238	,812
Var	9	5,89	16	11-34		

Kanlı ishal şikâyetiyle gelen olgularda son durumlarına göre dağılım antibiyotik kullanımına göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiş gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığına işaret etmektedir, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.21 incelenebilir.

Tablo 4.21. Kanlı İshalle Gelen Olgularda Antibiyotik Kullanımı ve Olguların Son Durumunun Oranları

		Olgunun Son Durumu				Toplam
		Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab	
Antibiyotik Yok	n	-	1	1	-	2
	%	-	50	50	-	100
Antibiyotik Var	n	1	6	-	2	9
	%	11,1	66,7	-	22,2	100
Toplam	n	1	7	1	2	11
	%	9,1	63,6	9,1	18,2	100

Olgulardan 10'una (%33,3) Eculizumab tedavisi verilmiştir. Halen 2'si kardeş toplam 4 olgu (%13,3) düzenli aralıklarla Eculizumab tedavisi almaktadır. Olguların hastanede yatış sürelerinin hastanın Eculizumab alma durumuna göre farklılaşp farklılaşmadığını incelenmiş sonuçta grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı farklılaşma olmadığına işaret etmektedir, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.22 incelenebilir.

Tablo 4.22. Eculizumab Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler

Eculizumab Alma Durumu	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
Eculizumab Yok	20	13,40	21,50	(9-25,50)	-1.853	,064
Eculizumab Var	10	19,70	34,00	17,25-43,75		

Olguların son durumlarına göre dağılım oranlarının olguların eculizumab alma durumuna göre farklılaşp farklılaşmadığı incelenmiş sonuçta gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olduğuna işaret etmektedir, $p < ,01$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.23 incelenebilir.

Tablo 4.23.Eculizumab Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları

		Olgunun Son Durumu				Toplam
		Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab	
Eculizumab Yok	n	1	15	4	-	20
	%	5	75	20	-	100
Eculizumab Var	n	1	4	1	4	10
	%	10	40	10	40	100
Toplam	n	2	19	5	4	30
	%	6,7	63,3	16,7	13,3	100

Olguların 3'üne (%10) heparin tedavisi verildi. Heparin alan ve almayan hastaların hastanede yatış sürelerinin farklılaşıp farklılaşmadığını incelenmiş sonuçta heparin alan olguların hastanede kalma sürelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.24 incelenebilir.

Tablo 4.24.Heparin Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler

Heparin Alma Durumu	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
Heparin Almayanlar	27	14,20	21	12-28	-2,427	,015
Heparin Alanlar	3	27,17	43	40-43		

Olguların son durumlarına göre dağılım oranlarının olguların heparin alma durumuna göre farklılaşıp farklılaşmadığına bakılmış sonuçta gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığını göstermektedir, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.25 incelenebilir.

Tablo 4.25.Heparin Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları

		Olgunun Son Durumu				Toplam
		Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab	
Heparin Almayanlar	n	2	18	4	3	27
	%	7,4	66,7	14,8	11,1	100
Heparin Alanlar	n	-	1	1	1	3
	%	-	33,3	33,3	33,3	100
Toplam	n	2	19	5	4	30
	%	6,7	63,3	16,7	13,3	100

Olguların 16'sına (%53,3), atipik HÜS'lerin %91'ine tipik HÜS'lerin %36,8'ine TDP verilmiştir. TDP alan ve almayan hastaların hastanede yatış sürelerinin farklılaşıp farklılaşmadığını incelenmiş ve sonuçta TDP alan olguların hastanede yatış sürelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.26 incelenebilir.

Tablo 4.26. TDP Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler

TDP Alma Durumu	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
TDP Almayanlar	14	10.11	12	8-22	-3,148	,002
TDP Alanlar	16	20.22	29	21,25-41,75		

Olguların son durumlarına göre dağılım oranlarının olguların TDP alma durumuna göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığını göstermektedir, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.27 incelenebilir.

Tablo 4.27. TDP Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları

		Olgunun Son Durumu				Toplam
		Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab	
TDP	N	1	11	1	1	14
Almayanlar	%	7,1	78,6	7,1	7,1	100
TDP Alanlar	N	1	8	4	3	16
	%	6,3	50	25	18,8	100
Toplam	N	2	19	5	4	30
	%	6,7	63,3	16,7	13,3	100

Olguların 24'üne (%80) steroid verilmiştir. Steroid alan ve almayan hastaların hastanede yatış sürelerinin farklılaşıp farklılaşmadığını incelenmiş ve sonuçta steroid alan olguların sıra ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.28 incelenebilir.

Tablo 4.28 Steroid Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler

Steroid Alma Durumu	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
Steroid Almayanlar	6	9.00	11	6.50-21.75	-2,028	,043
Steroid Alanlar	24	17.13	22	13-40		

Olguların son durumlarına göre dağılım oranlarının olguların steroid alma durumuna göre farklılaşıp farklılaşmadığını bakılmış sonuçta gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığını göstermektedir, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.29 incelenebilir.

Tablo 4.29. Steroid Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları

		Olgunun Son Durumu				Toplam
		Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab	
SteroidAlma	n	-	4	-	2	6
	%	-	66,7	-	33,3	100
Steroid	n	2	15	5	2	24
	%	8,3	62,5	20,8	8,3	100
Toplam	n	2	19	5	4	30
	%	6,7	63,3	16,7	13,3	100

Olguların 13'üne (%43,3) E vitamini tedavisi verilmiştir. E Vitamini alan ve almayan hastaların hastanede yatış sürelerinin farklılaşıp farklılaşmadığını incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.30 incelenebilir.

Tablo 4.30. E Vitamini Alan ve Almayan Olguların Hastanede Kalma Sürelerine ilişkin Değerler

E Vitamini Alma Durumu	n	Sıra Ortalaması	Medyan	CRI (%25-%75)	z	p
E Vitamini Almayanlar	17	16,56	22	12-40,50	-,756	,450
E Vitamini Alanlar	13	14,12	21	11-28		

Olguların son durumlarına göre dağılım oranlarının olguların E Vitamini alma durumuna göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığını göstermektedir, $p > ,05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.31 incelenebilir.

Tablo 4.31. E Vitamini Alan ve Almayan Olguların Son Durumunun Oranları

		Olgunun Son Durumu				Toplam
		Exitus	İlaçsız Stabil Klinik	İlaçlı Stabil Klinik	Düzenli Eculizumab	
E Vitamini Alanlar	n	1	11	3	2	17
	%	5,9	64,7	17,6	11,8	100
E Vitamini Almayanlar	n	1	8	2	2	13
	%	7,7	61,5	15,4	15,4	100
Toplam	n	2	19	5	4	30
	%	6,7	63,3	16,7	13,3	100

5-TARTIŞMA

Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji-Romatoloji polikliniğine, Ocak 2009 -Mayıs 2020 tarihleri arasında HÜS tanısıyla takip edilen 30 olgumuzu dahil ettik. Hastalarımızın dosyalarını geriye dönük inceleyerek bazı verileri literatür ile kıyasladık.

5.1 Genel Özellikler

Çalışmamızda 30 olgunun 17'si (%56,7) kız, 13'ü (%43,3) erkek olarak görülmüştür. Literatürde kız ve erkeklerde HÜS görülme sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Micheletti ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı 22 hastayı kapsayan çalışmasında olguların 14'ü (%64) kız, 8'i (%36) erkek olarak görülmüştür. Balgradean ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı 32 hastayı içeren bir çalışmasında olguların 19'u (59,3) kız ve 13'ü (%40,6) erkek olarak görülmüştür.

Çalışmamızda ise olguların 19'u (%63,3) tipik HÜS, 11'i (%36,7) ise atipik HÜS olarak görülmüştür. Elliot ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladığı bir çalışmada tipik HÜS oranı %86, atipik HÜS oranı %14 olarak bulundu. Bitzan ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışmada ise tipik HÜS ve atipik HÜS oranı sırası ile %92 ve %8 olarak gösterildi. Atipik HÜS vaka sayısının artış göstermesinde genetik çalışmalar ve tanı olanaklarının gelişmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda tüm olguların kliniğimize başvuru yaş ortalaması 3.63 ± 3.69 yılıdır. Ayrıca diyare pozitif (tipik HÜS) olguların başvuru yaş ortalaması 3.12 ± 3.64 idi. Micheletti ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada Olguların başvuru yaşı 12 gün ile 13 yaş arasında görülmüş ortalama 44 ± 39 ay olarak bulunmuştur. Spizzirri ve arkadaşlarının 1996 da yaptığı çalışmada olguların başvuru yaşı ortalama 13.4 ay (3– 48ay) olarak bulunmuştur. Yüksel ve Girişgen'in 2019 da yaptığı çalışmada diyare pozitif olan HÜS hastalarının yaş ortalaması 17 ay (10-108ay) olarak bulunmuştur.

Hastalığın prodromal süresi bir gün ile sekiz gün arasında olmakla beraber ortalama üç gündür. Çalışmamızda olguların prodromal süresi ortalama 6.33 ± 3.95 gündür. Ayrıca tipik HÜS'lü olgularda prodromal süre $7,37\pm 4,57$ gündür. Alfandary ve arkadaşları 2019'da yaptığı çalışmada tüm HÜS hastalarında prodromal süreyi ortalama 4 (2–7) gün olarak bulmuşlardır.

Decluct ve arkadaşlarının 2000 yılında gerçekleştirdiği çalışmada ise tipik HÜS'te bu süre ortalama 5,5 (0-24) gün olarak gösterilmiştir. Ninchoji ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada ise tipik HÜS için prodromal süre ortalama 5 (3-18) gün olarak raporlanmıştır.

Olgularımızın en sık başvuru şikâyetlerinin ishal (% 36.7), kanlı ishal (% 26.7) ve gros hematuri (%20) olduğu görülmektedir. En düşük düzeydeki başvuru şikâyetleri ise kusma (% 6.7) ve periorbital ödemdir (% 3.3). Balgradean ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada vakaların hepsinde ishal %40'ında kanlı ishal %15,63'ünde gros hematuri, %31'inde ise kusma görülmüştür. Micheletti ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada hastaların 13'ünde (%60) ishal ve hastaların 9'unda (%40) kanlı ishal şikâyeti mevcuttu. Ayrıca olguların 10'unda (%45) kusma mevcuttu.

Olgularımızın 22'sinden (%73,3) hipertansiyon, 3'ünde (%10) KBY gelişti. Ayrıca takipler esnasında 2 kardeş olguda nöks gelişti. Alfandary'nin çalışmasında exitus oranı %9,3 iken bizim çalışmamızda bu oran %6,6 idi. Spizziri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %52'sinde hipertansiyon gelişmiştir. Alfandary ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %44'ünde hipertansiyon gözlenmiştir ve vakaların %11,8'inde KBY gelişmiştir.

Çalışmamızda takipler sırasında 17 (%56,6) hastada anüri gelişmiştir. Ortalama anüri süreleri $16,11 \pm 10,42$ gündür (12saat-28gün). Balgradean ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anüri gelişme oranı %40,6 olarak bulunmuştur. Micheletti ve arkadaşlarının çalışmasında ise anüri gelişme sıklığı tüm hastalarda %90 iken bu oran tipik HÜS hastalarında %84'tür ve ortalama anüri süresi 8 ± 5 gün olarak bulunmuştur.

Olgularımızın 4'ünde (%13,3) proteinüri devam etmiş ilaçlı klinik stabil olarak takip edilmektedir. Spizziri ve arkadaşlarının 118 kişilik çalışmasında olguların 5'inde (%4) proteinüri uzun dönem devam etmiştir.

Olgularımızın tümünün hastanede kalma süresi ortalama 25,9 (2-71) gündür. Tipik HÜS'ler için bu değer $20,16 \pm 10,95$ olup atipik HÜS'ler için $32,83 \pm 20,51$ gündür. Micheletti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tipik HÜS ve atipik HÜS'lerin hastanede kalma süreleri sırasıyla $18,5 \pm 5$ ve 38 ± 14 gün olarak bulunmuştur. Jenssen ve arkadaşlarının 2016'da yayınladığı çalışmada ise tipik ve atipik HÜS'lerin hastanede kalış süreleri sırasıyla ortalama 15 ve 16 gün olarak bulunmuştur.

Olgularımızda tipik HÜS'lü 1 hastada (%5) ensefalopati tablosu gelişmiş literatüre göre düşük bulunmuştur. Olguların böbrek dışı organ tutulumu ile durumları değerlendirildiğinde, 24 olguda böbrek dışı organ tutulumu olmadığı görülmüştür. Bir olguda akut lenfoblastik lösemi'ye (ALL) sekonder HÜS görülmüştür. Ayrıca iki olguda akut karaciğer tutulumu birer olguda ise DVT, ensefalopati, kolelitiyazis gözlemlenmiştir. Tipik HÜS hastalarında nörolojik tutulum oranı Gerber ve arkadaşlarının 2002'de yapmış olduğu çalışmada %25, Ekinci ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada %21,4 olarak bulunmuştur.

5.2 Laboratuvar Bulguların karşılaştırılması

Çalışmamızda olguların başvuru anındaki laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Olguların tümünde periferik yaymada hemoliz bulguları mevcuttu. Olguların başvuru anındaki trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ve LDH ölçümlerine ilişkin medyan ve Q1-Q3 değerleri incelenmiştir.

Bizim çalışmamızda tüm olgularda sonuçlar trombosit sayısının medyan değerinin 49000 (12000-175000), hemoglobin değerinin 6,25(4,8-11), üre değerinin 151,50 (33-284), kreatinin değerinin 3,09 (0,43-8,5) ve son olarak LDH değerinin ise 2014 (418-3408) olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda tipik HÜS'lerde hemoglobin değeri ortalama 6,35 (4,80-9,50), trombosit değeri ortalama 48500 (12000-175000), LDH değeri ortalama 2188 (533-3408), kreatinin değeri ortalama 3,32 (0,43-9,90), üre değerleri ortalama 156,50 (33-284) olarak bulunmuştur. Atipik HÜS'lerde sırasıyla hemoglobin değeri ortalama 5,70 (4,9-6,70), trombosit değeri ortalama 70000 (24900-84000), LDH değeri ortalama 1558 (751-3115), kreatinin değeri ortalama 3,19 (1,01-5,90), üre değerleri ortalama 135,8 (112-242) olarak bulunmuştur. Jenssen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sırasıyla tipik HÜS ve Atipik HÜS'lerde hemoglobin değerinin 6,5 (5,8-7,5) ve 6,0 (5,9-6,2) olduğu görülmüş. Yine aynı çalışmada trombosit sayısı sırasıyla 32000 (20000-50000) ve 24000 (19000-55000), LDH değerleri 3146 (2559-4023) ve 3090 (2441-5931) olarak görülmüştür. Micheletti ve arkadaşlarının çalışmasında ise tipik HÜS ve Atipik HÜS'lerde hemoglobin değeri $8,6 \pm 2,3$ ve $7,1 \pm 1,5$, trombosit $66,1 \pm 50,8$ ve $55,8 \pm 39,4$, LDH $4,626 \pm 2,934$ ve $4,975 \pm 2,364$, kreatinin değerinin $3,6 \pm 3,1$ ve $2,3 \pm 2,1$ olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda olguların tümünün beyaz küre sayısı 14200 (4-10000) ve tipik ve atipik HÜS'ler için sırasıyla 8165,63±1930,30 ve 4968,0±1823,49 olarak bulunmuştur. Jenssen ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama beyaz küre sayısı tipik ve atipik HÜS'ler için sırasıyla 19400 (15100–29400) ve 16000 (14400–17400) olarak görülmüştür. Micheletti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beyaz küre sayısı sırasıyla tipik ve atipik HÜS'lerde 16000±6600 ve 27200±26900 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda CRP değeri 13,45 (0-5) olup hafif yüksek olarak bulunmuştur. Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında olguların CRP değerleri tipik ve atipik HÜS hastaları için sırasıyla ortalama 67 (19–138) ve 29 (15–161) olarak bulunmuştur.

Olguların bakılan diğer laboratuvar değerlerinde AST medyan değeri 64 (normal aralık:5-34) olup hafif yüksek olarak bulunmuştur. Alanin transaminaz (ALT) medyan değerleri normal aralıkta olmakla beraber 2 vakada ALT değerinde anlamlı yüksek bulunmuştur. Olguların ferritin düzeyi 495,45 (normal aralık:14,5-290) olup yüksek olarak bulunmuştur. Literatürde bununla ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda her iki grupta da C3 ve C4 median değeri normal aralıkta bulunmuştur bununla birlikte 2 olguda (%6,6) C3 düşüklüğü mevcuttur. Ayrıca ANA değeri bakılan 25 olgunun ve ANTİ DS DNA bakılan 16 olgunun hepsinde negatif olarak sonuçlanmıştır. Çalışmamızda olguların 15'ine (%50) ADAM TS 13 aktivitesi bakılmıştır ve hepsinde normal aralıkta bulunmuştur. İkinci ve arkadaşları 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında tipik HÜS hastalarında C3 düşüklüğünü %39, Zhao ve arkadaşları %20 olarak göstermişlerdir. Atipik HÜS hastalarında ise bu oran Beşbaş ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmasında %57, Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında %19,3 olarak raporlanmıştır.

Olguların hepsinde proteinüri mevcuttu ayrıca 28 olguda (%93,3) nefrotik düzeydeydi. Aynı olguların albümin düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Bununla birlikte tüm olgularında hematüri gözlenmiştir. Bunun yanında 6 olguda gros hematüri gözlenmiştir. Olguların hepsine idrar kültürü tahlili yapılmıştır. Jenssen ve arkadaşlarının çalışmasında proteinüri oranı tipik HÜS'lerde %50 atipik HÜS'lerde %78 olarak görülmüştür. Yüksel ve Girişgen'in tipik HÜS çalışmasında olguların hepsinde hematüri ve proteinüri görülmüştür.

Tüm olgulara idrarın kültürü alınmış, 25 vakanın idrar kültüründe üreme olmamıştır. Ayrıca hastaların 5'ine tanı amacıyla biyopsi yapılmış bir vakada mezengial hücre artışı 4

vakada ise trombotik mikroanjiyopati bulgusu görülmüştür. Bir vakada trombosit 175.000 olması nedeniyle biyopsi yapılmış ve HÜS'le uyumlu bulunmuştur. Literatürde HÜS olgularında biyopsi ile ilgili bir yayın bulunamamıştır.

Çalışmamızda tüm olgularda trombosit sayısının normale dönme süresi ortalama 8 gün, hemoglobin değerinin 23 gün, üre değerinin 30 gün, kreatinin değerinin ise 16 gün olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre ilk normale gelen değer trombosit en son normalleşen değer de üre olduğu görülmüştür. Yıldırım ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada tipik HÜS vakalarında iyileşme sürecinde ilk olarak trombosit sayısının yükselmeye başladığı gözlemlendi, trombosit sayısının 150.000/mm³ üzerine çıkması ortalama 8,7±8,3 gün (3-30)süredir. En son olarak anemide düzelme görüldü, anemi ortalama 30±19 gün (9-63) devam etti.

Çalışmamızda ayrıca olguların başvuru anındaki trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ve LDH ölçümlerine ilişkin değerlerin cinsiyetlere göre anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığı incelemiş ve sadece üre değerinde cinsiyetler arasında fark olduğu, kızların üre değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak diğer ölçümlerde anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmamıştır. Literatürde laboratuvar bulguların cinsiyet baz alınarak değerlendirilme yapılan çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda olguların hemoglobin, üre kreatinin, LDH ve trombosit sayısının diyaliz alma durumuna göre anlamlı farklılaşıp farklılaşmadığına bakılmış ve diyaliz alan vakalarda üre ve kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Cavagnarove arkadaşlarının 2005'teki bir çalışmasında diyaliz alan olgularda trombosit değerinin daha düşük olduğu, üre ve kreatinin değerlerininse daha yüksek olduğu görülmüş ve bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada diğer laboratuvar bulgularının da cinsiyete bağlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar kızların MCV değeri ortalamasının erkeklerden daha yüksek olduğu ancak diğer kan değerlerinde cinsiyete bağlı anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmadığını göstermiştir. Literatürde laboratuvar bulguların cinsiyet baz alınarak değerlendirilme yapılan çalışma bulunamamıştır.

Olgularımızın beyaz küre sayısının tipik vakalarda, atipik vakalara oranla daha yüksek seyrettiğini; aksine fibrinojen değerinin ise atipik vakalarda, tipik vakalardan daha

yüksek olduğu görülmüştür. Üre, kreatinin, sodyum potasyum gibi elektrolitler ve diğer parametrelerde vakanın tipik ya da atipik olmasına bağlı anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmamıştır. Micheletti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LDH, kreatinin ve beyaz küre değerlerinde tipik ve atipik HÜS vakaları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Amal Al-Eisa ve Al-Hajeri'nin 2001 yılında yaptığı çalışmada ise beyaz küre, üre, kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir

Çalışmamızda olguların kan gruplarına da bakılmıştır. 0Rh(+), ARh(+), BRh(+), ABRh(+) olmak üzere dört gruptan oluşmuş ve kan gruplarıyla prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde bununla ilgili çalışma bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda anüri ile prognoz arasındaki ilişki incelenmiş prognoz kriterleri olarak da hastanın son durumu ve hastanede yatış süresi alınmıştır. Elde edilen sonuçlarda anüri süresi 1 günden uzun olan olgularda hastanede yatış süresi uzamış olarak bulunmuş klinik son durumda ise anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun bir sebebinin de anüri süresinin yanında hastada gelişen ek komplikasyonlara bağlı hastanede yatış süresinin uzayabileceği düşünülmüştür. Literatürde HÜS vakalarında uzamış anüri süresi ve hipertansiyon kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Malla ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı çalışmada 3günden fazla süren anüride mortalite oranı %91-100 arasında bulunmuştur.

5.3 Tedavi ve Prognoz İlişkisi

Bizim çalışmamızda olguların 18'i (%60) diyaliz almıştır. Bunun 11'i (%36,6) periton, 7'si (%23,3) hemodiyalizdir. Tipik vakaların % 57,8'i, atipik vakaların %63,6'sı diyaliz almıştır ve literatürle uyumlu şekilde diyaliz alan hastaların hastanede yatış süreleri belirgin şekilde uzamış olarak bulunmuştur. Bununla birlikte vakaların son durumlarında diyaliz alıp almamasına göre farklılaşma olmadığı görülmüştür. Micheletti ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hastaların %77'si, tipik HÜS'lerin %70'i atipik HÜS'lerin %88'i diyaliz tedavisi almıştır. Tipik ve atipik hastaları arasında diyaliz ihtiyacı bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Zambrano ve arkadaşlarının 2008'deki çalışmasında tüm HÜS olgularının %78'inde periton diyalizi %5'inde hemodiyaliz uygulanmıştır. Ve aynı çalışmada mortalite ve kronik böbrek hastalığına ilerlemede kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir.

Literatürde kız cinsiyet kötü prognozla ilişkili olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da cinsiyet ve prognoz ilişkisine bakılmış ve cinsiyetle prognoz arasında anlamlı farklılaşma olmadığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda tüm olguların %86,6'sına tipik HÜS'lerin %78,9'u ve atipik HÜS'lerin %100'üne antibiyotik tedavisi verildi. Ayrıca antibiyotik kullanımı prognoz ilişkisine bakılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer ilişkiye kanlı ishalle gelen hastalar ayrıca gruplanarak tekrar bakılmış anlamlı bir fark görülememiştir. Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında tipik HÜS'lerin %61'ine atipik HÜS'lerin%44'üne antibiyotik verilmiştir. Literatürde antibiyotik kullanımını özellikle tipik HÜS gelişimi ile ilgili olup olmadığı tartışmalı olsa da Freedman ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı bir çalışmada antibiyotikle hastalık gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda eculizumab alanların olguların trombosit sayılarının normale dönme süresi 7 gün hemoglobin değerlerinin normale gelme süresi 30.5 gün ve üre değerlerinin normale gelme süresi 51 gün kreatinin değerlerinin normale gelme süresi 22,5 gün olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda atipik HÜS'lerin %91'ine tüm olgularınsa %33,3'üne eculizumab tedavisi verilmiş ve olguların hastanede yatış süreleri ve son klinik durumları arasında farklılık oluşup oluşmadığına bakılmıştır. Arada anlamlı fark bulunamamıştır. Eculizumab alan olgular içinde 1 olguda fatkör H mutasyonu saptanmıştır ve KBY gelişmiştir. İki kardeş vakada ise MCP mutasyonu pozitif olup nüks gelişmiştir ve halen düzenli eculizumab tedavisi almaktadır. Greenbaum ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı bir çalışmada eculizumab verilen olguların %64'ünde trombotik mikroanyitopati düzelmiştir. İto ve arkadaşlarının 2005'teki çalışmasında olguların hepsinde böbrek değeri ve hematolojik değerlerde remisyon sağlanmıştır. Zuber ve arkadaşlarının 2012'de yayınlanan çalışmasında tüm olguların hepsinde hematolojik remisyon sağlanmış ve %80'inde böbrek değerleri normal aralığı dönmüştür.

Çalışmamızda tüm Olguların 16'sına (%53,3) TDP verildi. Atipik HÜS'lerin %91'ine tipik HÜS'lerin %36,8'ine TDP verilmiştir. TDP alan ve almayan hastaların hastanede yatış sürelerinin farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiş ve sonuçta TDP alan vakaların hastanede yatış sürelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu görülmüştür. Vakaların son durumlarına göre dağılım oranlarının vakaların TDP alma durumuna göre

farklılaşp farklılaşmadığını incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığını göstermektedir. Nüks gelişen bir olguda 1 gün önce TDP verilmesine rağmen olgu HÜS atakla gelmiştir. Tipik HÜS'lü hastalarda plazma tedavisi tartışmalıdır. Almanya'daki son EHEC enfeksiyonu salgınından sonra yayınlanan çalışmalarda erişkin hastalarda plazma değişiminin başarılı olduğu belirtilmişken, diğer çalışmada herhangi bir fayda sağlamadığı rapor edildi. Jenssen ve arkadaşları 156 tipik HÜS hastalarının %16'sında plazma infüzyonu, %8'inde plazma değişimi yaptığını rapor etmiştir. Atipik HÜS hastalarında ise birinci tedavi Eculizumab olmakla birlikte plazma tedavisi de önerilmektedir. Jenssen ve arkadaşları atipik HÜS hastalarının %44'ünde plazma infüzyonu, %11'inde plazma değişimi yapılmıştır. Beşbaş ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada ise %22,6 hasta sadece plazma tedavisi almıştır.

Çalışmamızda tüm olguların 24'üne (%80) steroid verilmiştir. Prognoz açısından steroid alan vakaların hastanede kalış süreleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ayrıca olgular steroid tedavisi ile klinik son durum açısından değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark görülememiştir. Literatürde steroid tedavisinin HÜS tedavisinde özellikle atipik HÜS'te kompleman mutasyonu (anti-CHF vb.) olan vakalarda immunsupresif amaçlı kullanımlarından bahsedilmiştir. Mittal ve arkadaşları 2018'de atipik HÜS'lü bir olgunun steroidde cevap verdiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda olguların 13'üne (%43,3) E vitamini tedavisi verilmiştir. E vitamini alan ve almayan hastaların hastanede kalma sürelerinde ve klinik son durumlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Powell ve arkadaşlarının 1984'teki bir çalışmasında 16 hastaya E vitamini verilmiş ve klinik gidişte olumlu etki gözlenmiştir. Yakın dönemde E vitamini kullanımına dair literatürde çalışma bulunmamıştır. Aynı çalışmada olgulara heparin tedavisi de verilmekle birlikte e vitamini daha efektif bulunmuştur.

Heparin tedavisi literatürde HÜS'ün tedavi modalitesi içinde yer almamakla birlikte ağır trombozlarda destek amaçlı kullanımına dair yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda olguların %10'una heparin verilmiştir. Heparin hastanede yatış süresi ve anüsü süresi uzamış hastalara verilmiş ve bunun hastanede kalış süresi ve son duruma etkisi üzerine değerlendirme yapılmıştır. Heparin tedavisi alanların hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu fakat son klinik durumda anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

6-SONUÇLAR

Çalışmamıza yaklaşık son 10 yılda kliniğimizde HÜS tanısı ile takip edilen 30 hastayı dâhil ettik. Olgumuzun dosyalarını geriye dönük inceledik. Sonuçlarımız şöyleydi;

1-Çalışmaya katılan 30 olgunun 17'si (%56,7) kız, 13'ü (%43,3) erkekti. Olguların 19'u (%63,3) tipik HÜS, 11'i (%36,7) ise atipik HÜS olarak değerlendirildi. Atipik vakaların 5'i (%45,4) erkek, 6'sı (%54,6) kız iken tipik vakaların 9'u (%47,3) erkek ve 10'u (%52,7) kızdı.

2- Olguların kliniğimize başvuru yaşı ortalaması $3,63\pm 3,69$ yıldır. Olguların 18'inin (%60) başvuru yaşı 2 yaş altındaydı. En küçük yaştaki başvuru 9 ayken en yüksek 11 yaştı. Diyare pozitif (tipik HÜS) hastaların başvuru yaş ortalaması $3,12\pm 3,64$ yıl idi. Kanlı ishal şikâyeti ile gelen olguların başvuru yaşı ortalamalarının ise $4,98 \pm 5,67$ yıl olduğu görülmektedir.

3-Tüm olguların prodromal süresi ortalama $6,33\pm 3,95$ gündü. Tipik HÜS'lü olgularda prodromal süre $7,37\pm 4,57$ gündür Kanlı ishal şikâyeti ile gelen olguların prodromal süre ortalamalarının ise $6\pm 3,93(3-15)$ gün olduğu görülmektedir.

4-Olguların en sık başvuru şikâyetlerine bakkıldığında 19'u ishal (%63,4) bu grubun içinde 8 hasta kanlı ishal (%26,7) ve 6'sının (%20) gros hematuri olduğu görülmektedir. En düşük düzeydeki başvuru şikâyetleri ise kusma (%10) ve periorbital ödemdir (%3,3).

5-Olgularımızın seyir esnasında 22'sinde (%73,3) hipertansiyon ve 3'ünde (%10) KBY gelişti. Ayrıca takipler esnasında 2 kardeş vakada (%6,6) nöks gelişti, 2 vaka (%6,6) ise exitus oldu. Dört vaka (%13,3) düzeli olarak eculizumab almaktadır. Dört vakada (%13,3) proteinüri devam etmiş ACE inhibitörü tedavisi ile takip edilmektedir.

6-Takipler sırasında 17 hastada (%56,6) anüri gelişmiştir. Anüri süreleri en az 12 saat en fazla 23 gündür. Anüri gelişen hastaların ortalama süresi $16,11\pm 10,42$ gün olarak bulunmuştur

7-Olguların ortalama hastanede kalış süresi $25,9 (7-71)$ gündür. Tipik HÜS'lerin için bu değer $20,16\pm 10,95$ gün olup atipik HÜS'ler için $32,83\pm 20,51$ gündür. Böbrek dışı organ tutulumu değerlendirildiğinde 24 olguda böbrek dışı organ tutulumu olmadığı, bir olguda akut lenfoblastik lösemiye sekonder HÜS görülmüştür. Ayrıca iki olguda akut karaciğer tutulumu birer olguda ise DVT, ensefalopati, kolelitiazis gözlemlenmiştir.

8-Olguların başvuru anındaki değerleri incelendiğinde trombosit sayısının medyan değerinin 49000 (12000-175000), hemoglobin değerinin 6,25 (4,8-11), üre değerinin 151,50 (33-284), kreatinin değerinin 3,09 (0,43-8,5) ve son olarak LDH değerinin ise 2014 (418-3408) olduğu görülmüştür. Tipik HÜS'lerde hemoglobin değeri ortalama 6,35 (4,80-9,50), trombosit değeri ortalama 48500(12000-175000), LDH değeri ortalama 2188 (533-3408), kreatinin değeri ortalama 3,32 (0,43-9,90), üre değerleri ortalama 156,50 (33-284) olarak bulunmuştur. Atipik HÜS'lerde sırasıyla hemoglobin değeri ortalama 5,70 (4,9-6,70), trombosit değeri ortalama 70000 (24900-84000), LDH değeri ortalama 1558 (751-3115), kreatinin değeri ortalama 3,19 (1,01-5,90) üre değerleri ortalama 135,8 (112-242) olarak bulunmuştur.

9-Bakılan diğer laboratuvar değerlerinde tüm olguların beyaz küre medyan değeri 14200 (4-10000) ve tipik ve atipik HÜS'ler için sırasıyla $8165,63 \pm 1930,30$ ve $4968,0 \pm 1823,49$ olarak bulunmuştur. CRP değeri 13,45 (0-5) olup hafif yüksek olarak bulunmuştur. Olguların AST medyan değeri 64 olup hafif yüksek olarak bulunmuştur. Olguların 2'sinde ALT yüksek bulunmuştur. Olguların ferritin düzeyi 495,45 olup yüksek olarak bulunmuştur.

10-Olguların C3-C4 medyan normal aralıkta bulunmuştur 2 olguda ise %6,6 C3 düşük bulunmuştur. Olguların 15'ine (%50) ADAM TS 13 aktivitesi bakılmıştır ve hepsinde normal aralıkta (>%10) bulunmuştur(min-max: 43-109).

11-Anti nükleer antikor bakılan 25 olgu ve ANTİ DS DNA bakılan 16 olgunun hepsinde sonuçlar negatif olarak bulunmuştur. Olguların hepsinde proteinüri mevcuttu ayrıca 28 olguda (%93,3) nefrotik düzeyde bulunmuştur. Aynı olguların albümin düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Bununla birlikte tüm olgularda hematüri gözlenmiştir. Bunun yanında 6 olguda gros hematüri gözlenmiştir.

12-Olguların trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ölçümlerinin normale dönme sürelerine bakıldığında trombosit sayısının normale dönme süresine ilişkin medyan değerinin 8 (4-60) gün, hemoglobin değerinin 23 (5-103) gün, üre değerinin 30 (7-125) gün kreatinin değerinin ise 16 (3-46) gün olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara göre ilk normale gelen değer trombosit en son normalleşen değerin de üre olduğu görülmüştür. Sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur.

13-Olguların başvuru anındaki trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ve LDH değerlerinin cinsiyete göre anlamlı olarak farklılaşp farklılaşmadığı incelemiş ve sadece üre

değerinde cinsiyetler arasında fark olduğu, kızların üre değeri sıra ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak diğer ölçümlerde anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmamıştır.

14-Olguların başvuru anındaki trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ve LDH ölçümlerine ilişkin değerlerinden diyaliz alanların üre ve kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak diğer ölçümlerde anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmamıştır.

15-Olguların laboratuvar değerlerine bakıldığında beyaz küre sayısının tipik vakalarda, atipik vakalardan daha yüksek seyrettiğini; aksine fibrinojen değerinin ise atipik vakalarda, tipik vakalardan daha yüksek olduğunu göstermektedir.

16-Olguların laboratuvar bulgularına bakıldığında kızların MCV değeri ortalamasının kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu ancak diğer kan değerlerinde cinsiyete bağlı anlamlı bir farklılaşma ortaya çıkmadığını görülmüştür.

17-Olguların kan gruplarına bakıldığında 13'ü (%43,3) ARh (+), 9'u (%30) ORh (+), 4'ü (%13,3) BRh (+) ve 4'ü (%13,3) ABRh (+) olmak üzere dört gruptan oluşmuştur ve kan gruplarının toplumdaki sıklığına benzer şekilde olduğu görülmüştür. Olguların hastanede yatış sürelerinde ve son durumlarında kan gruplarına göre anlamlı bir farklılaşma olmadığı görülmüştür.

18-Çalışmamızda anüri ile prognoz arasındaki ilişki incelenmiş prognoz kriterleri olarak da hastanın son durumu ve hastanede yatış süresi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda anüri süresi 1 günden uzun olan olgularda hastanede yatış süresi uzamış olarak bulunmuş klinik son durumda ise belirgin farklılık görülmedi. Bunun bir sebebinin de anüri süresinin yanında hastada gelişen ek komplikasyonlara bağlı hastanede yatış süresi değişebileceği düşünülmüştür.

19-Çalışmamızda olguların 18'i (%60) diyaliz almıştır. Bunun 11'i (%36,6) periton, 7'si (%23,3) hemodiyalizdir. Tipik vakaların % 57,8'i, atipik vakaların %63,6'sı diyaliz almıştır. Periton ve hemodiyaliz alanların hastanede yatış sürelerine ilişkin anlamlı bir farklılaşma olmadığını görülmüştür. Ancak hem periton ve hem de hemodiyaliz alanların hastanede yatış süreleri diyaliz almayanların yatış sürelerinden daha yüksek bulunmuştur. Olguların son durumlarının diyaliz çeşidine göre anlamlı fark bulunmamıştır.

20-Olguların hastanede yatış sürelerinin ve son durumlarının cinsiyete göre farklılaşmadığı görülmüştür.

21-Çalışmamızda olguların %86,6'sına tipik HÜS'lerin %.78,9'u ve atipik HÜS'lerin %100'üne antibiyotik tedavisi verildi. Antibiyotik kullanımı ile hastanede kalış süresi ve

linik son durum arasındaki ilişkiye bakılmış ve anlamlı bir fark görülememiştir. Ayrıca özellikle kanlı ishal şikâyeti ile gelen olgularda da antibiyotik kullanımının hastanede yatış süresi ve klinik son durum üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

22- Olgulardan 10'una (%33,3) Eculizumab tedavisi verilmiştir. Halen 4 olgu (%13,3) düzenli aralıklarla Eculizumab tedavisi almaktadır. Olguların hastanede yatış sürelerinin ve klinik olarak son durumlarının hastanın Eculizumab alma durumuna göre farklılaşmadığı görülmüştür.

23-Olguların 3'üne (%10) Heparin tedavisi verildi. Heparin alan olguların hastanede kalma sürelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Klinik son durumlarının ise heparin alma durumuna göre farklılaşmadığı görülmüştür.

24-Olguların 16'sına (%53,3), atipik HÜS'lerin %91'ine tipik HÜS'lerin %36,8'ine TDP verilmiştir. Taze donmuş plazma alan vakaların hastanede yatış sürelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu fakat klinik olarak son durumlarının hastanın TDP alma durumuna göre farklılaşmadığı görülmüştür.

25-Olguların 24'üne (%80) steroid verilmiştir. Steroid alan olguların hastanede kalma sürelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Klinik son durumlarının ise steroid alma durumuna göre farklılaşmadığı görülmüştür.

26-Olguların 13'üne (%43,3) E vitamini tedavisi verilmiştir. Olguların hastanede yatış sürelerinin ve klinik olarak son durumlarının hastanın E vitamini alma durumuna göre farklılaşmadığı görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

- Al-Eisa A, Al-Hajeri M. Hemolytic uremic syndrome in Kuwaiti Arab children. *Pediatr Nephrol* (2001) 16:1093–1098
- Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003;120(4):556-573
- Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 2015;125(4):616-618.
- Alparslan C. Kanlı İshal Sonrası Gelişen Hemolitik Üremik Sendromda Sınırlı Doz Eculizumab Uygulaması. 4. Çocuk Nefroloji Olgu Panayırı; 3-4 Kasım 2017; İzmir, Türkiye.
- Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, Wolf M, Ghillani-Dalbin P, Cacoub P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3260-3264.
- Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, Zhang Y, Smith RJ, Murray D, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int*. 2016;89(2):278-288
- Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ, Braunlin E, Sinaiko AR. Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(3):345-348.
- Ault BH. Factor H and the pathogenesis of renal diseases. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(10 11):1045-1053.
- B. Decludt, p. Bouvet, p. Mariani-kurkdjian\$, f. Grimont, p.a.d. Grimont, b. Hubert, c. Loirat. Haemolytic uraemic syndrome and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in children in France. *Epidemiol. Infect.* (2000), 124, 215±220.
- Balgradean M, Croitoru A, Leibovitz E. An outbreak of hemolytic uremic syndrome in southern Romania during 2015-2016: Epidemiologic, clinical, laboratory, microbiologic, therapeutic and outcome characteristics *Pediatrics and Neonatology* (2018) xx, 1e8

- Banerjee R, Hersh AL, Newland J, Beekmann SE, Polgreen PM, Bender J, et al. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):736-739.
- Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G, Monga G, Sacchi G. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). *Am J Kidney Dis* 1991; **18**: 240-248 [PMID: 1867181]
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. United States Philadelphia: WB Saunders company; 2000.
- Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al. A multistate outbreak of Escherichia coli O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994; 272: 1349-53
- Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1773-1777.
- Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med*. 1998;128(7):541-544.
- Bento D, Mapril J, Rocha C, Marchbank KJ, Kavanagh D, Barge D, et al. Triggering of atypical hemolytic uremic syndrome by influenza A (H1N1). *Ren Fail*. 2010;32(6):753-756.
- Besbas N, Gulhan B, Soylemezoglu O, Ozcakar ZB, Korkmaz E, Hayran M, et al. Turkish pediatric atypical hemolytic uremic syndrome registry: initial analysis of 146 patients. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):6-16.
- Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*. 2006;70(3):423-431.
- Beşbaş N, Bilginer Y. Hemolitik üremik sendrom ,*Katkı Pediatri Dergisi* 2016;37(2):139-149
- Bhimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of Shigella dysentery in Kwazulu/Natal. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(5):560-564.

- Blackmore TK, Sadlon TA, Ward HM, Lublin DM, Gordon DL. Identification of a heparin binding domain in the seventh short consensus repeat of complement factor H. *J Immunol.* 1996;157(12):5422-5427.
- Bollée G, Patey N, Cazajous G, Robert C, Goujon JM, Fakhouri F, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):682-685.
- Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2002;110(2):371-376
- Brandt JR, Fouser LS, Watkins SL, Zelikovic I, Tarr PI, Nazar SV, et al. Escherichia coli O157: H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers. *J Pediatr.* 1994;125(4):519-526.
- Brigotti M, Tazzari PL, Ravanelli E, Carnicelli D, Rocchi L, Arfilli V, et al. Clinical relevance of shiga toxin concentrations in the blood of patients with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(6):486-490.
- Brocklebank V, Johnson S, Sheerin TP, Marks SD, Gilbert RD, Tyerman K, et al. Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int.* 2017;92(5):1261-1271
- Caletti MG, Lejarraga H, Kelmansky D, Missoni M. Two different therapeutic regimes in patients with sequelae of hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(10):1148-1152.
- Cameron J, Vick R. Plasma-C3 in hæmolytic-uræmic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1973;302(7835):975.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco MJ, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2013;35(5):421-447.
- Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(2):73-82.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108(4):1267-1279

- Cataland SR, Wu HM. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 486-91.
- Chaisri U, Nagata M, Kurazono H, Horie H, Tongtawe P, Hayashi H, et al. Localization of Shiga toxins of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in kidneys of paediatric and geriatric patients with fatal haemolytic uraemic syndrome. *Microb Pathog.* 2001;31(2):59-67.
- Chiurciu C, Ruggerenti P, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. *Ann Transplant.* 2002;7(1):28-33
- Meinel C, Spartà G, Dahse H-M, Hörhold F, Rainer König, Westermann M. Streptococcus Pneumoniae From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells . 2018 Jan 17;217(3):358-370. doi: 10.1093/infdis/jix305.
- Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(3):317-321
- Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet.* 2011;378(9796):1089-1093.
- Control CfD, Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food-10 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(14):418-422.
- Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):1951-1956.
- Coppo P, Veyradier A. Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification. *Cardiovasc Haematol Disord Drug Targets.* 2009;9(1):36-50.
- Corogeanu D, Willmes R, Wolke M, Plum G, Utermöhlen O, Krönke M. Therapeutic concentrations of antibiotics inhibit Shiga toxin release from enterohemorrhagic *E. coli* O104: H4 from the 2011 German outbreak. *BMC Microbiol.* 2012;12(1):160-170.

- D F Stroncek¹, G M Vercellotti, D E Hammerschmidt, D J Christie, R A Shankar, H S Jacob. Characterization of Multiple Quinine-Dependent Antibodies in a Patient With Episodic Hemolytic Uremic Syndrome and Immune Agranulocytosis Blood . 1992 Jul 1;80(1):241-8.
- Daly A, Xenocostas A, Lipton J. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. Bone Marrow Transplant. 2002;30(11):709-715.
- Date A, Raghupathy P, Jadhav M, Pereira SM, Shastry JC. Outcome of the haemolytic-uraemic syndrome complicating bacillary dysentery. Ann Trop Paediatr. 1982;2(1):1-6.
- De Buys RA, De Lagausie P, Baudoin V, Loirat C, Aigrain Y. Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr Surg. 2007;17(5):328-334.
- Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009;361(4):345-357. DOI: 10.1159/000505401
- Dragon DMA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2010;21(12):2180-2187.
- Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 555-63.
- Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 2180-7.
- Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Soubeyrand J. Thrombotic microangiopathy and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18: 1916-1918 [PMID: 1795331]
- Ekinci Z, Candan C, Alpay H, Canpolat N, Akyüz S G, Gündüz Z. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. The Turkish Journal of Pediatrics 2013; 55: 246-252
- Esmon CT. The interactions Between inflammation and coagulation. Br J Haematol. 2005;131(4):417-430

- Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter J, De la Red G, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):730-736
- Felipe Cavagnaro SM, Juan Cristóbal Gana Aa, Edda.Lagomarsino F, Andrea Vogel S, Alejandra Gederlini Gb. Síndrome hemolítico urémico.Experiencia de un centro pediátrico *Rev Méd Chile* 2005; 133: 781-787
- Fontana S, Gerritsen H, Hovinga JK, Furlan M, Lämmle B. Microangiopathic haemolytic anaemia in metastasizing malignant tumours is not associated with a severe deficiency of the von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol.* 2001;113(1):100-102.
- Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2008;112(13):4948-4952.
- Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 2003;290(10):1360-1370
- Geerdink LM, Westra D, Van Wijk JA, Dorresteijn EM, Lilien MR, Davin JC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1283-1291.
- George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thomb Hemost.* 2013;39(2):153-160
- George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion.* 2004;44(2):294-304.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-666.
- Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic- uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186: 493-500.

- Girişgen İ, Yüksel S. Diyare ilişkili hemolitik üremik sendromlu çocuk hastalarımız; bölgesel sıklık artışı ve klinik sonuçları. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2019;12(3):485-495
- Golubovic E, Miljkovic P, Zivic S, Jovancic D, Kostic G. Hemolytic uremic syndrome associated with novel influenza A H1N1 infection. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):149-150.
- Gottschall J, Elliot W, Lianos E, McFarland J, Wolfmeyer K, Aster R. Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome: a new clinical entity. *Blood.* 1991;77(2):306-310.
- Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, Wu GG, Weitekamp LA, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am J Hematol.* 1994;47(4):283-289.
- Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, Theroux P, Hochman JS, Filloon TG, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the complement inhibition in myocardial infarction treated with angioplasty (COMMA) trial. *Circulation.* 2003;108(10):1184-1190
- H R Powell, D A Mccredie, C M Taylor, J R Burke, R G Walker. Vitamin E treatment of haemolytic uraemic syndrome. *Archives of Disease in Childhood,* 1984, 59, 401-404
- Heinen S, Józsi M, Hartmann A, Noris M, Remuzzi G, Skerka C, et al. Hemolytic uremic syndrome: a factor H mutation (E1172Stop) causes defective complement control at the surface of endothelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):506-514.
- Hollenbeck M, Kutkuhn B, Aul C, Leschke M, Willers R, Grabensee B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(1):76-81.
- Honda T, Ogata S, Mineo E, Nagamori Y, Nakamura S, Bando Y, et al. A novel strategy for hemolytic uremic syndrome: successful treatment with thrombomodulin α . *Pediatrics.* 2013;131(3):928-933.

- Iacopino P, Pucci G, Arcese W, Bosi A, Falda M, Locatelli F, et al. Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(1):47-51.
- James N George, Adam Cuker, Drug-induced thrombotic microangiopathy. In: *UpToDate*, Lawrence LK Leung, (Ed) UpToDate, Oklahoma, 2019
- Jenssen G R , Vold L, Hovland E, Bangstad H, Nygård K, Bjerre A. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999–2008. *Jenssen et al. BMC Infectious Diseases* (2016) 16:285
- Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(10):1967-1978.
- Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood.* 2008;111(3):1512-1514
- K Malla, T Malla, Md Hanif, Prognostic indicators in haemolytic uraemic syndrome. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* Oct-Dec 2004;2(4):291-6.
- Karpman D, Ståhl Al, Arvidsson I, Johansson K, Loos S, Tati R, et al. Complement interactions with blood cells, endothelial cells and microvesicles in thrombotic and inflammatory conditions. *Adv Exp Med Biol.* 2015;685:19-42.
- Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2431-42.
- Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2150-2155.
- Kawasaki Y, Suyama K, Ono A, Oikawa T, Ohara S, Suzuki Y, et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for childhood hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Int.* 2013;55(5):139-142.
- Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117(25):6786-6792.

- Khandelwal P, Gupta A, Sinha A, Saini S, Hari P, Durey M-AD, et al. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):451-457.
- Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3807-15.
- Klein P, Bulla M, Newman R, Müller P, Uhlenbruck G, Schaefer H, et al. Thomsen Friedenreich antigen in hæmolytic-uræmic syndrome. *Lancet.* 1977;310(8046):1024-1025
- Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, Kossorotoff M, Frémeaux-Bacchi V, Boddaert N, et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2539-2542
- Krysan DJ, Flynn JT. Renal transplantation after *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(2):15.
- Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol.* 2001;106(1-2):52-56.
- Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2561-2563.
- Lazar HL, Bokesch PM, van Lenta F, Fitzgerald C, Emmett C, Marsh HC, et al. Soluble human complement receptor 1 limits ischemic damage in cardiac surgery patients at high risk requiring cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 2004;110(11):274-279.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-81.
- Lei TH, Hsia SH, Wu CT, Lin JJ. *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uremic syndrome following influenza A virus infection. *Eur J Pediatr.* 2010;169(2):237-239

- Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* 2013;45(5):531-536.
- Li JS, Sanders SP, Perry AE, Stinnett SS, Jagers J, Bokesch P, et al. Pharmacokinetics and safety of TP10, soluble complement receptor 1, in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Am Heart J.* 2004;147(1):173-180.
- Lingwood C. Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron.* 1994;66(1):21-28.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):15-39.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2015; Apr 11.
- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60-90.
- Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1095-101
- Loirat C, Noris M, Frémeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):1957-1972.
- Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, Adak GK, Chart H, Cheasty T, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(4):590-596.
- Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat.* 2010;31(6):1445-1460
- Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Hemolytic-uremic syndrome: microbiological aspects. *Arch Pediatr.* 2001;8(4):785-791.
- Martinot A, Hue V, Leclere F, Chenaud M. Haemolytic-uraemic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Eur J Pediatr.* 1989;148(7):648-649.

- McLeod BC. Thrombotic microangiopathies in bone marrow and organ transplant patients. *J Clinl Apher.* 2002;17(3):118-123
- Menni F, Testa S, Guez S, Chiarelli G, Alberti L, Esposito S. Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome due to methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1401-1405.
- Micheletti M V, Lavoratti G, Materassi M, Pela I, Hemolytic Uremic Syndrome: Epidemiological and Clinical Features of a Pediatric Population in Tuscany. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:399–404
- Milford D, Taylor C, Guttridge B, Hall S, Rowe B, Kleanthous H. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985-8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 1: Clinical and epidemiological aspects. *Arch Dis Child.* 1990;65(7):716-721.
- Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y. Atypical haemolytic uraemic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):862-863.
- Morel-Maroger L, Kanfer A, Solez K, Sraer J-D, Richet G. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome): clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int.* 1979;15(5):548-558.
- Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A, et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol.* 2011;187(1):172-180
- Mukhopadhyay S, Redler B, Linstedt AD. Shiga toxin-binding site for host cell receptor GPP130 reveals unexpected divergence in toxin-trafficking mechanisms. *Mol Biol Cell.* 2013;24(15):2311-2318.
- Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y. Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan, *Clin Exp Nephrol* DOI 10.1007/s10157-015-1142-y
- Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 617-25.

- Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104: H4. *JAMA*. 2012;307(10):1046-1052.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-1859.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622-633.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676-1687.
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1035-1050.
- Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An S-W, Soylemezoglu O, Gonul II, et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):377-384.
- Besbas et al. *BMC Nephrology* (2017) 18:6 DOI 10.1186/s12882-016-0420-6
- Niaudet P, Boyer O G , Overview of hemolytic uremic syndrome in children. In: UpToDate, Tej K Mattoo, (Ed). UpToDate, Paris, 2019
- Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougnot B, Rondeau E, Sraer J-D. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(6):1578-1585.
- Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol*. 2015;63(3):136-143.
- Piercefield EW, Bradley KK, Coffman RL, Mallonee SM. Hemolytic Uremic Syndrome after an *Escherichia coli* O111 Outbreak. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1656-63.
- Post TW, Liszewski MK, Adams EM, Tedja I, Miller EA, Atkinson JP. Membrane cofactor protein of the complement system: alternative splicing of serine/threonine/proline-rich exons and cytoplasmic tails produces multiple isoforms that correlate with protein phenotype. *J Exp Med*. 1991;174(1):93-102.

- Pspotka MA, Obata F, Kolling GL, Gross LK, Saleem MA, Satchell SC, et al. Shiga toxin 2 targets the murine renal collecting duct epithelium. *Infect Immun*. 2009;77(3):959-969.
- Pundzienė B, Dobilienė D, Čerkauskienė R, Mitkienė R, Medzevičienė A, Darškuvienė E, Jankauskienė A. Long-term follow-up of children with typical hemolytic uremic syndrome. *medicina* 51 (2015) 146 – 151
- Puri S, Bachert C, Fimmel CJ, Linstedt AD. Cycling of early Golgi proteins via the cell surface and endosomes upon luminal pH disruption. *Traffic*. 2002;3(9):641-653
- Qian Q. Thrombotic Microangiopathy Not Associated with the Classic/Idiopathic TTP-HUS. In: Fervenza F, Lin J, Sethi S, Singh A, editor. *Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease*. Springer, New York; 2014. p. 249-262.
- Qu L, Kiss JE. Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(6):691-699.
- Quaggin SE. DGKE and atypical HUS. *Nat Genet*. 2013;45(5):475-476.
- Ramasetu J, Luban NL. T activation. *Br J Haematol*. 2001;112(2):259-263.
- Ray PE, Rakusan T, Loechelt BJ, Selby DM, Liu XH, Chandra RS. Human immunodeficiency virus (HIV)-associated nephropathy in children from the Washington, DC area: 12 years' experience. *Semin Nephrol*. 1998;18(4):396-405.
- Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH, Bougie DW, Curtis BR, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood*. 2010;116(12):2127-2133.
- Remuzzi G, Ruggenenti P, Codazzi D, Noris M, Caprioli J, Locatelli G, et al. Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2002;359(9318):1671-1672
- Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(5):1058-1068
- Rosove M. Thrombotic microangiopathies. *Semin Arthritis and Rheumatism* 2014; 43: 797-805.

- Rother RP, Rollins SA, Mojciak CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnology*. 2007;25(11):1256-1264
- Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009; 114: 2837-45.
- Royer DJ, George JN, Terrell DR. Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods, and beverages. *Eur J Haematol*. 2010;84(5):421-429.
- Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*. 2001;60(3):831-846.
- Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*. 2001;60(3):831-846.
- Ruggenenti P, Remuzzi G. A German outbreak of hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2011; 378: 1057-8.
- Ruggenenti P. Post-transplant hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int*. 2002;62(3):1093-1104.
- Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, Fremeaux BV, Berland Y, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):2028-2032.
- Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol*. 2013;2(3):56-76.
- Sana G, Dragon DMA, Charbit M, Bouchireb K, Rousset-Rouvière C, Bérard E, et al. Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(1):75-83
- Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, Fadel F, Noel LH, Lagonotte E, Birembaut P, Chanard J, Rieu P. Sirolimus induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am J*

Transplant 2005; 5: 2441-2447 [PMID: 16162193 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01047.x]

- Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol.* 2008;23(10):1749-1760
- Schramm EC, Roumenina LT, Rybkine T, Chauvet S, Vieira-Martins P, Hue C, et al. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2015;125(15):2359-2369.
- Schüller S. Shiga toxin interaction with human intestinal epithelium. *Toxins.* 2011;3(6):626-639.
- Seger R, Kenny A, Bird G, Wingham J, Baals H, Stauffer U. Pediatric surgical patients with severe anaerobic infection: report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusion. *J Pediatr Surg.* 1981;16(6):905-910.
- Segerer S, Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Alpers CE. Cellular injury associated with renal thrombotic microangiopathy in human immunodeficiency virus-infected macaques. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 370-378 [PMID: 11805164]
- Sellier AL, Fremeaux BV, Dragon DMA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2392-2400.
- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392-400.
- Sheth KJ, Swick HM, Haworth N. Neurological involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol.* 1986;19(1):90-93.
- Siegler RL, Milligan MK, Burningham TH, Christofferson RD, Chang S-Y, Jorde LB. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr.* 1991;118(2):195-200.
- Singh N, Gayowski T, Marino IR. Hemolytic uremic syndrome in solid-organ transplant recipients. *Transpl Int.* 1996;9(1):68-75.
- Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int.* 2014;85(5):1151-160.

- Slutsker L, Ries AA, Greene KD, Wells JG, Hutwagner L, Griffin PM. Escherichia coli O157: H7 diarrhea in the United States: clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med.* 1997;126(7):505-513.
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9464):1073-1086.
- Tarr PI, Neill MA, Allen J, Siccardi CJ, Watkins SL, Hickman RO. The increasing incidence of the hemolytic-uremic syndrome in King County, Washington: lack of evidence for ascertainment bias. *Am J Epidemiol.* 1989;129(3):582-586.
- Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148: 37-47.
- Te Loo DM, Monnens LA, Van Der Velden TJ, Vermeer MA, Preyers F, Demacker PN, et al. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2000;95(11):3396-3402
- Terrell D, Williams L, Vesely S, Lämmle B, Hovinga JK, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1432-1436.
- Thorpe CM. Shiga Toxin Producing Escherichia coli Infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1298-1303.
- Tostivint I, Mougenot B, Flahault A, Vigneau C, Costa MA, Haymann JP, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1228-1234.
- Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, et al. Shiga toxin-producing Escherichia coli infections associated with hemolytic uremic syndrome, Italy, 1988-2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 106-8.
- Tönshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldherr R, Schärer K. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron.* 1994;68(1):63-70
- Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):658-669.

- Trachtman H, Sethna C, Epstein R, D'Souza M, Rubin LG, Ginocchio CC. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with H1N1 influenza A virus infection. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):145-146
- Ulinski T, Lervat C, Ranchin B, Gillet Y, Floret D, Cochat P. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of *Escherichia coli* O157. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1334-5.
- Valavaara R, Nordman E. Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. *Cancer* 1985; **55**: 47-50 [PMID: 3917353]
- Vasoo S, Thumboo J, Fong K. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. *Lupus.* 2002;11(7):443-450.
- Verbiest A, Pirenne J, Dierickx D. De novo thrombotic microangiopathy after non-renal solid organ transplantation. *Blood Rev.* 2014;28(6):269-279
- Walker CLF, Applegate JA, Black RE. Haemolytic-uraemic syndrome as a sequela of diarrhoeal disease. *J Health Popul Nutr.* 2012;30(3):257-261.
- Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1998;53(4):836-844
- Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr.* 2007;151(2):140-144
- Yurdakök M. *Yurdakök Pediatri.* 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017.
- Zhao SA, Ning BT, Mao JH. Clinical characteristics of children with hemolytic uremic syndrome in Hangzhou, China. *World J Pediatr.* 2017;13(2):183-185.
- Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008;3(1):249-277.
- Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux BV. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):643-657.
- Zumbrun SD, Hanson L, Sinclair JF, Freedy J, Melton-Celsa AR, Rodriguez-Canales J, et al. Human intestinal tissue and cultured colonic cells contain globotriaosylceramide

synthase mRNA and the alternate Shiga toxin receptor globotetraosylceramide.
Infect Immun. 2010;78(11):4488-4499.

