



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İSHAL İLE İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK
SENDROMLU HASTALARIMIZIN UZUN DÖNEM
KLİNİK İZLEMİ**

Dr. Merve ÇETİN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Aralık, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İSHAL İLE İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK
SENDROMLU HASTALARIMIZIN UZUN DÖNEM
KLİNİK İZLEMİ**

Dr. Merve ÇETİN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cengiz CANDAN

İSTANBUL
Aralık, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Merve ÇETİN'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İSHAL İLE İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMLU HASTALARIMIZIN UZUN DÖNEM KLİNİK İZLEMİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Cengiz CANDAN

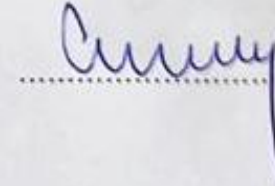
İMZA



Üyeler:

Prof. Dr. Saniye GİRİT

Doç. Dr. Gazıyay NURÖLÜ



Tez Savunma Tarihi: 20/12 2019

Yazar Bildirimi

İshal İle İlişkili Hemolitik Üremik Sendromlu Hastalarımızın Uzun Dönem Klinik İzlemi isimli uzmanlık tezinde Dr. Merve ÇETİN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2019

Dr. Merve ÇETİN

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Cengiz CANDAN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Merve ÇETİN



Teşekkür

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi, tecrübe ve yardımlarından yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı ve eğitim sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri Ovalı olmak üzere İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinin tüm hocaları ve uzmanlarına,

Tez çalışmam sırasında bana çok büyük destek sağlayan, benden yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sn. Doç. Dr. Cengiz CANDAN'a, Tezime sunduğu değerli katkıları için Sn. Doç. Dr. Nilüfer GÖKNAR'a,

Bu zorlu eğitim hayatımda burayı güzelleştiren, bana desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen, işini özveriyle yapan başta değerli eşkıdemlerim olmak üzere tüm Göztepe asistanlarına ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve başaracağıma benden çok inanan, beni her koşulda destekleyen sevgili nişanlım Sefa BEYAZTOPRAK'a,

Bugüne kadar gelmemde büyük emeği olan, desteklerini hep hissettiğim ve bana olan inançlarını hiç kaybetmeyen sevgili aileme,

Teşekkür ederim.

Dr. Merve ÇETİN

mervec_89@hotmail.com

Özet

İSHAL İLE İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMLU HASTALARIMIZIN UZUN DÖNEM KLİNİK İZLEMİ

Giriş: Hemolitik üremik sendrom (HÜS), çocukluk çağında akut böbrek hasarının en yaygın nedenlerinden biridir. HÜS erken tanı konulup uygun şekilde tedavi edilemezse mortal olabilen bir hastalıktır. Hastalık uygun şekilde tedavi edilse ve mortal olarak seyretmese de uzun dönem izlemlerinde hastalarda kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişebilir.

Amaç: Çalışmamızın amacı ishal ile ilişkili Hemolitik Üremik Sendromlu hastalarda kısa vadeli komplikasyonlar ve kronik böbrek hastalığının (KBH) uzun dönem sonuçları için risk faktörlerini ve hangi hastaların uzun dönem izlemlerinde KBY açısından daha yakın takip edilmesi gerektiğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2007 ile Kasım 2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde ishal ile ilişkili HÜS tanısıyla yatarak tedavi edilen 52 pediatrik hastanın dosya ve bilgisayar kayıtlarından retrospektif incelemeleri yapıldı. Hastaların başvuru ve izlemde klinik, laboratuvar değerlendirmeleri, tedavi ve prognozu incelendi. 1 hastanın akut dönemde kaybedilmesi ve 14 hastanın da verilerinin eksikliği nedeniyle çalışmadan çıkarılması sebebiyle çalışmaya 37 hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Toplam 37 hastanın 22'si (%59,46) kız 15'i (%40,54) erkekti. Yaş ortalaması $3,89 \pm 3,82$ olan hastaların yatış süreleri ortalama $19,73 \pm 8,71$ gün idi. Hastaların taburculuk sonrası izlem süresi $67,82 \pm 33,93$ ay olarak izlendi. 37 hastanın 22'sine (%59,46) diyaliz yapıldı. Diyaliz yapılanların %63,64'ü kız cinsiyetti. Diyaliz alanların 5'inde (%22,73) nörolojik komplikasyon gelişti. Klinik izlem sonrası 14 hastada (%37,84) renal sekel kaldığı görüldü. Hastalara hastalık ciddiyet skoru (PRİSM) yapıldı. Prisms skorunda değerlendirilen parametreler; başvuruda üre düzeyinin 84 mg/dl'nin üzerinde olması, başvuruda CRP yüksekliği (hastanemiz referans aralığına göre 0-0,5 mg/dl'nin üstü), herhangi bir anda beyaz küre (BK) düzeyinin 20.000/uL'nin üzerinde olması, oligüri veya anüri süresinin 8 günün üzerinde olması, 10 günden uzun diyaliz ihtiyacı, ekstrarenal bulgu

varlığı olarak değerlendirildi. Her parametreye 1 puan verildi. 4 puan ve üzeri PRİSM skoru varlığı yüksek risk olarak kabul edildi. 37 hastamızda PRİSM skoru ortalaması 2,54 olarak geldi. 4 ve üzeri PRİSM skoru olan hasta sayısı 11 (%29,73) olarak izlendi. İzlemlerde renal sekeli bulunan hastalarda PRİSM skor ortalaması 3,93 ($p<0,001$) ile renal sekeli olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Diyalize ihtiyaç duyan ishal ile ilişkili HÜS'lü hastalar, kız cinsiyet, oligoanüri ve daha yüksek serum kreatinin düzeylerine sahipti. Özellikle diyalize ihtiyaç duymaları halinde merkezi sinir sistemi komplikasyonları geliştirme riski daha yüksekti. PRİSM skoru 4 ve üzerinde olan hastaların ileri yıllarda takiplerinde renal sekel kalma riskinin daha yüksek olduğu görüldü. Hastaların 1.yıl takiplerinde renal sekeli bulunanların sonraki yıllardaki takiplerinde de renal sekeli devam edebileceği görülmüş olup takiplerin erken sonlandırılmaması ve uzun süre devam ettirilmesi gerektiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: akut böbrek yetmezliği, diyare, ehec, *escherichia coli*, hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom, hüs, trombositopeni, shiga toksin, stec hüs.

Abstract

LONG-TERM CLINICAL FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH DIARRHEA RELATED HEMOLITHIC UREMIC SYNDROME

Introduction: Hemolytic uremic syndrome (HUS) is one of the most common causes of acute renal injury in childhood. HUS is a mortal disease if diagnosed early and cannot be treated appropriately. Chronic renal failure (CRF) may develop during long-term follow-up, even if the disease is treated appropriately and does not progress mortally.

Objective: The aim of this study was to determine the risk factors for short-term complications and long-term outcomes of chronic renal disease (CKD) in HUS associated with diarrhea and in which patients should be followed up closely in terms of CRF in long-term follow-up.

Material and Methods: A retrospective review of 52 pediatric patients hospitalized with diarrhea-related HUS in the Pediatric Nephrology Clinic of Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital between January 2007 and November 2018 was performed retrospectively. Clinical, laboratory evaluations, treatment and prognosis of the patients were evaluated. 37 patients were included in the study because 1 patient died in the acute period and 14 patients were excluded from the study due to lack of data.

Results: Of 37 patients, 22 (59.46%) were female and 15 (40.54%) were male. The mean age of the patients was 3.89 ± 3.82 , and the mean hospital stay was 19.73 ± 8.71 days. The follow-up period was 67.82 ± 33.93 months after discharge. Dialysis was performed in 22 (59.46%) of 37 patients. 63.64% of the dialysis patients were female. Neurological complications developed in 5 (22.73%) of the dialysis patients. Renal sequelae were observed in 14 patients (37.84%) after clinical follow-up. The disease severity score (PRISM) was performed. The parameters evaluated in prisim score were; urea level above 84 mg / dl at admission, CRP elevation at the admission (above 0-0.5 mg / dl according to the reference range of our hospital), white blood cell (BK) level at any time above 20.000 / uL, oliguria or anuria over 8 days, need for dialysis longer than 10 days, presence of extrarenal manifestations.

Each parameter was given 1 point. Presence of a PRISM score of 4 or higher was considered as high risk. In 37 patients, the mean PRISM score was 2.54. The number of patients with a PRISM score of 4 or more was 11 (29.73%). The mean PRISM score was 3.93 ($p < 0.001$) in the patients with renal sequela during follow-up compared to the patients without renal sequela.

Conclusion: Patients with diarrhea-related HUS requiring dialysis had female gender, oligoanuria, and higher serum creatinine levels. The risk of developing central nervous system complications was higher, especially if they needed dialysis. Patients with a PRISM score of 4 and more than 4 had a higher risk of renal sequelae during follow-up. It was seen that patients with renal sequela in the first year follow-up may continue renal sequela in the follow-up in the following years and follow-up should not be terminated early and should be continued for a long time.

Keywords: acute renal failure, diarrhea, ehec, *escherichia coli*, hemolytic anemia, hemolytic uremic syndrome, hus, thrombocytopenia, shiga toxin, stec hus.

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. MİKROBİYOLOJİ	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. PATOGENEZ.....	6
2.5. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI.....	11
2.5.1. Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi.....	13
2.5.2. Trombositopeni.....	14
2.5.3. Akut Böbrek Hasarı	14
2.5.4. Diğer Organ/Sistemlere Ait Bulgular	14
2.6. TANI	15
2.7. TEDAVİ.....	15
2.7.1. Tedavide Hidrasyonun Önemi.....	15
2.7.2. Antibiyotiklerin Tedavide Yeri	16
2.7.3. Antimotilite İlaçlarının Tedavide Yeri	17
2.7.4. Destekleyici Tedavi	17
2.7.4.1. Anemi Tedavisi	17
2.7.4.2. Trombositopeni Tedavisi	17
2.7.4.3. Sıvı ve Elektrolit Tedavisi.....	18
2.7.4.4. Akut Böbrek Hasarı (ABH) Tedavisi	18
2.7.4.5. Diyaliz Tedavisi.....	19
2.7.4.6. Hipertansiyon Tedavisi	19
2.7.4.7. Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu Tedavisi	20
2.7.4.8. Eculizumab Tedavisi.....	20
2.7.4.9. Diğer Organ Tutulumlarına Yaklaşım	20
2.7.4.9.1. Gastrointestinal Komplikasyonlar	21
2.7.4.9.2. Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu	21
2.7.4.9.3. Pankreatit.....	21

2.7.4.9.4. Akciğer Komplikasyonları	21
2.8. PROGNOZ.....	21
2.9. UZUN DÖNEM SONUÇ	22
2.10. RENAL SONUÇ	23
2.11. RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI NÜKS	23
2.12. AYIRICI TANI	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	27
3.2. HASTALIK CİDDİYET SKORLAMASI	29
3.3. KRONİK RENAL HASAR TANIMI	29
3.4. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ	29
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
3.6. ETİK KURUL ONAYI.....	30
4. BULGULAR	31
4.1. HASTA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI	31
4.2. HASTA GRUBUNUN TANI ANINDAKİ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	32
4.3. AKUT HASTALIK DÖNEMİNDE DİYALİZ TEDAVİSİ ALAN VE ALMAYAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI	33
4.4. HASTALARIMIZIN AKUT HASTALIK DÖNEMİNDEKİ HASTALIK CİDDİYET SKORLAMASI	38
4.5. İZLEMDE KRONİK BÖBREK HASARI SAPTANAN HASTALAR İLE NORMAL OLAN HASTALARIN BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI	43
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	47
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLIKLARI	53
5.2. SONUÇ	53
Kaynaklar	55
Etik Kurul Onay Formu	67

Şekil Listesi

2.1:	Enterohemorajik E. Coli'nin yol açtığı STEC-HÜS'de Stx'in etkileri	6
2.2:	Stx'in barsak epiteli boyunca potansiyel geçiş yolları	7
2.3:	EHEC'in barsak epiteline intimin aracılığı ile bağlanması	7
2.4:	Shiga toksinin hedef organdaki Gb3'e bağlanması ve hücre ölümü	8
2.5:	Trombotik mikroanjiyopati	9
2.6:	(a) Normal arter; (b) Damar kalınlaşması ve lümen daralması	10
2.7:	Glomerül arteriolündeki trombüs görünümü	10
2.8:	Stx'in kompleman ilişkisi	11
2.9:	STEC sonrası ishal ile HÜS gelişimi	12
2.10:	Mikroanjiyopatik hemolitik anemi sonucu görülen parçalanmış eritrositler (şiştositler)	14
2.11:	TMA sınıflandırması ve ayırıcı tanı	25
4.1:	Hasta grubunun oluşum şeması	31
4.2:	Akut dönemde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastaların renal sekel oranları	35
4.3:	Hastalarımızın hastalık ciddiyet skorlamasına (PRISM) göre dağılımları	39
4.4:	Kronik böbrek hasarı saptanan hastaların bulgulara göre dağılımı	43

Tablo Listesi

2.1.	Trombotik mikroanjiopati (TMA) sınıflaması	24
4.1:	Hasta grubunun antropometrik ve demografik özellikleri.....	32
4.2:	Hastalarımızın başvuru anındaki klinik özellikleri	33
4.3:	Akut dönemde diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların antropometrik açıdan karşılaştırılması	34
4.4:	Akut dönemde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastaların klinik açıdan karşılaştırılması.....	36
4.5:	Akut dönemde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastaların başvuru anındaki klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması.....	37
4.6:	Akut dönemde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastaların izlemde renal hasar bulguları açısından karşılaştırılması	38
4.7:	Hastalarımızın tanı anındaki hastalık ciddiyet skorlaması (PRISM) dağılımı	39
4.8:	Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre olguların antropometrik açıdan karşılaştırılması	40
4.9:	Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre olguların klinik açıdan karşılaştırılması	41
4.10:	Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre olguların tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	42
4.11:	Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre izlemde renal hasar bulguları açısından olguların karşılaştırılması	43
4.12:	İzlemde kronik böbrek hasarı bulguları gösteren hastalar ile normal bulgulara sahip hastaların antropometrik değerlerinin karşılaştırılması.....	44
4.13:	Kronik böbrek hasarı bulguları gösteren hastalar ile normal bulgulara sahip hastaların ilk tanı anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	45
4.14:	Kronik böbrek hasarı bulguları gösteren hastalar ile normal bulgulara sahip hastaların ilk tanı anındaki kliniklerine göre karşılaştırılması.....	46

Kısaltmalar

ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ADAMTS	A Disintegrin Like Metalloproteinase with Thrombospondin Tip 1 Motif
aHÜS	Atipik Hemolitik Üremik Sendrom
APS.....	Antifosfolipid Sendrom
aPTT	Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BK	Beyaz Küre
C3.....	Kompleman 3
C5.....	Kompleman 5
D – HÜS.....	Diyare Negatif Hemolitik Üremik Sendrom
D + HÜS	Diyare Pozitif Hemolitik Üremik Sendrom
DGKE	Diaçil Gliserol Kinaz Epsilon
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülopati
Ecu.....	Eculizumab
EHEC.....	<i>Enterohemorajik Escherichia Coli</i>
Gb3	Globotriaosylceramide 3
Gb4	Globotriaosylceramide 4
GFR.....	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HB.....	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
HİV	Human İmmune Deficiency Virüs
HÜS.....	Hemolitik Üremik Sendrom
İL.....	İnterlökin
KBH.....	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KNİ	Kalsinörin İnhibitörleri
LDH.....	Laktat Dehidrogenaz
MAHA	Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi

Kısaltmalar

MSS.....	Merkezi Sinir Sistemi
PCR.....	Polimeraz Zincir Reaksiyon
PLT.....	Platelet
PRISM.....	Pediatric Risk of Mortality
PT.....	Protrombin Zamanı
SDBH.....	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBY.....	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE.....	Sistemik Lupus Eritematozus
STEC.....	Shiga Toksin Üreten <i>Escherichia Coli</i>
Stx.....	Shiga Toksin
TMA.....	Trombotik Mikroanjiopati
TTP.....	Trombotik Trombositopenik Purpura
vWF.....	Von Willebrand Faktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı üçlüsü ile tanımlanan bir klinik tablodur. HÜS, yıllık indisansı 2-3/100.000 olan nadir bir hastalıktır ve 5 yaşından küçük çocuklarda özellikle Haziran ve Eylül dönemlerinde yüksek insidans göstermektedir [1, 2].

Hemolitik üremik sendrom etiyolojileri, seyirleri ve tedavi yaklaşımları farklı olan bir grup hastalıktan oluşur. Son yıllarda HÜS'e yol açan hastalıkların daha iyi anlaşılması, özellikle kompleman ilişkili HÜS olgularında genetik mutasyonların gösterilmesi hastalığa ait tanımlar, sınıflamalar ve tedavi yaklaşımlarında güncellemelere neden olmuştur [3].

Çocuklarda, HÜS vakalarının %90'ı "Shiga toksin üreten *Escherichia coli*" (STEC) enfeksiyonunun neden olduğu ishal ile ilişkilidir ve STEC HÜS olarak adlandırılır [4]. Geri kalan HÜS vakalarının büyük çoğunluğu atipik HÜS (aHÜS) olarak tanımlanır. *E. coli* O157: H7 suşu dünyada STEC enfeksiyonu oluşumunda önde gelen suştur [5].

Hemolitik üremik sendrom sırasında gelişen akut böbrek hasarı kalıcı veya ilerleyici olabileceği gibi kronik böbrek hastalığına da dönüşebilmektedir. Hastalık akut fazda iyi yönetilemezse %3-5 oranında mortal olabilmektedir. Bu çalışmamızın amacı ishal ile ilişkili HÜS'lü hastalar retrospektif olarak akut dönemdeki serum kreatinin düzeyleri, proteinüri varlığı, hipertansiyon varlığı, oligoanüri ve renal replasman tedavisi alıp almaması gibi risk faktörleri incelenerek hastaların akut dönemdeki renal tutulumlarının derecesinin uzun dönem klinik izlem sonucunda prognoza etkisini belirlemektir. Akut fazda ciddi bir klinik seyre nelerin sebep olabileceği ve

bu hastaların uzun dönem takiplerinde KBY gelişiminin risk faktörleri araştırılmıştır. Bu risk faktörlerinin bilinmesi hastaların daha efektif takip edilerek KBY'ye gidişin azaltılmasında veya hayat kalitelerinin arttırılmasında faydalı olabilir.



GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

İlk olarak 1955 yılında Von Gasser tarafından tanımlanan HÜS, endotel hücre hasarı, trombüs oluşumu ve mikroanjiopati sonucu gelişen mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterize, trombotik mikroanjiopati (TMA) hastalığıdır [1, 6, 7].

HÜS, çocuklardaki akut böbrek hasarının en sık nedenlerinden biridir [3, 8]. Hemolitik üremik sendromda klinik bulgular trombotik mikroanjiopati (TMA) sonucu oluşmaktadır. Patolojik lezyon arteriol ve kapiller duvarlarındaki kalınlaşma, endotel şişmesi ve hasarlanmasıdır. Fibrin ve trombositlerden zengin trombüsler damar lümeninde tıkanıklıklara yol açar. Böbrek başta olmak üzere çok sayıda doku ve organ etkilenir [3, 9].

Mikroanjiopati sonucunda ciddi anemi, periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositler (şiştositler), retikülositoz, trombositopeni ve serum laktik asit dehidrogenaz (LDH) düzeyinde artış görülmektedir [10].

Yakın geçmişe kadar yaygın olarak tipik ve atipik HÜS sınıflaması kullanılmaktayken, son yayınlanan uluslararası uzlaşma raporunda artık tipik HÜS yerine “STEC HÜS” kullanılması önerilmektedir [11]. Sonuç olarak yayınlarda D + HÜS, tipik HÜS ve STEC HÜS terimleri aynı hastalığı belirtmek için kullanılmıştır. Shiga toksin için alternatif bir terim olan verotoksin de literatürde yoğun olarak kullanılmıştır [12].

2.2. MİKROBİYOLOJİ

Çocuklarda, HÜS vakalarının %90'ı “Shiga toksin üreten *Escherichia coli*” (STEC) enfeksiyonunun neden olduğu ishal ile ilişkilidir ve STEC HÜS

olarak adlandırılır [4]. Geri kalan HÜS vakalarının büyük çoğunluğu atipik HÜS (aHÜS) olarak tanımlanır. *E. coli* O157: H7 suşu dünyada STEC enfeksiyonu oluşumunda önde gelen suştur [5]. Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) Stx1 ve Stx2 adında 2 adet toksin salgılar. Shiga toksin 2'yi şifreleyen geni içeren STEC, genellikle kanlı diyare ile ilişkilidir ve serogruptan bağımsız HÜS'e neden olabilir. Nadir görülen *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella dysenteriae* ve *Citrobacter freundii* ile ilişkili enfeksiyonlarda da HÜS bildirilmiştir [13].

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

STEC, çoğunlukla neden oldukları hastalıkların ciddiyeti nedeniyle, küresel olarak ishal hastalığının önemli bir nedenidir. Dünyanın her yerinden güvenilir veriler sınırlıdır ancak 14 Dünya Sağlık Örgütü alt bölgesinden 10'unun araştırma ve veri tabanlarına bakıldığında STEC enfeksiyonunun global insidansının yılda 2,8 milyon olacağı tahmin edilmektedir [14]. 2018 boyunca, STEC enfeksiyonu insidansı 100.000 kişide 5.9 iken, 2015'ten 2017'ye kadar görülme sıklığına göre %26 artış göstermiştir [15]. Bununla birlikte STEC O157: H7 enfeksiyonlarının 2017 insidansı, 2006 ve 2008 arasındaki insidansa oranla %35 oranında azalmıştır. Bu durumun muhtemel sebebi kıymaların kontaminasyonunun azalması, etlerin daha iyi pişirilmesi veya her iki sebepten de olabileceği şeklinde düşünülmektedir [15, 16]. O157: H7 dışındaki STEC enfeksiyonlarının insidansının da 2014-2016 arasındaki insidansa göre %25 arttığı görülmüştür. Bunun da kültür bağımsız tanısal testlerin artmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir [16, 17].

STEC HÜS insidansı 16 yaş altı çocuklarda 0,6-1.4/100.000 olarak bilinmektedir [18, 19]. Beş yaş altındaki çocuklarda insidansı 6,1/100.000 olarak daha sık görülmektedir [1, 2, 20, 21]. Latin Amerika'da STEC HÜS görülme sıklığı diğer ülkelerden on kat daha yüksektir. İnsidans Arjantin'de 5 yaşından küçük çocuklarda 10-17/100.000 olarak görülmektedir [22].

Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) her yaşta insanı enfekte eder, ancak 10 yaşın altındaki çocuklar ve yetişkinler en şiddetli kliniğe sahiptir. Kültürle kanıtlanmış *E. coli* O157:H7 enfeksiyonu olan 10 yaşından küçük çocukların %15 ila 20'si HÜS geliştirir [5]. Bu hastalarda altta yatan genetik

bir mekanizma bulunamamış olup hastalığın ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Hastalık altı ayın altındaki çocuklarda %5'ten az görülmektedir [23]. Neden olarak küçük infantların böbreklerinde HÜS gelişiminde rol oynayan Globotriaosylceramide 3 (Gb3) reseptörlerinin daha az olması gösterilmektedir [24].

HÜS'ün %51'i Haziran ve Eylül ayları arasındadır ve kırsal bölgelerde görülme oranı daha fazladır [2, 18]. STEC, hayvan dışkılarıyla kontamine gıdalar (kıyma, pastörize edilmemiş süt ürünleri, yıkanmamış ve pişmemiş meyve ve sebzeler) ve enfekte olmuş çiftlik hayvanlarıyla (özellikle sığırlarla) temasla bulaşır [18, 23]. Nadir olarak kişiden kişiye geçiş de bildirilmiştir [25].

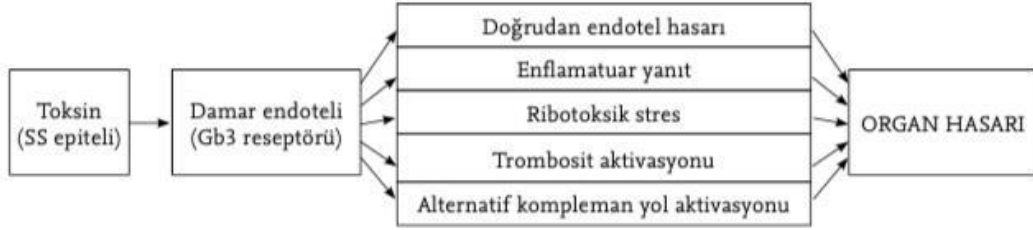
Tipik HÜS sıklıkla sporadik olarak görülmekle birlikte büyük salgınlar da bildirilmiştir. Farklı *E. coli* suşları, dünyadaki hem sporadik hem de epidemik STEC HÜS vakalarıyla ilişkilendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, STEC HÜS *E. coli* O157:H7 suşu çocuklarda HÜS ile ilişkili en sık görülen türdür [26, 27]. Latin Amerika'da da HÜS vakalarının %70'inden sorumlu olan suş *E. coli* O157:H7 suşudur [28]. 2011 yılında Almanya'da yaşanan büyük bir salgın sonucu toplam 3842 kişi etkilenmiş olup bu hastaların 845'inde (%22) HÜS gelişmiş ve 53'ünde (%1,3) ölüm bildirilmiştir. Bu salgından sorumlu olan serotip *E. coli* O104:H4 olmuş olup %80 düzeyinde erişkinleri ve sosyoekonomik düzeyi yüksek bireyleri etkilemiştir [29-31]. Avustralya'da *E. coli* O111 serotipine bağlı olarak hemorajik kolit ve HÜS'e sebep olan bir salgın yaşanmıştır [32]. Daha az sıklıkta O121, O145, O26, O113, O103 gibi farklı serotipler ile de HÜS vakaları bildirilmiştir [33, 34].

Shigella dysenteriae tip 1'in neden olduğu HÜS vakaları Hindistan, Bangladeş ve Güney Afrika gibi ülkelerde görülmekte olup STEC enfeksiyonuna sekonder gelişen HÜS'e oranla daha nadirdir [35-37]. *Shigella dysenteriae* tip 1'in neden olduğu HÜS diğer suşlara oranla %15 hastada akut mortalite ve %40'ın üzerinde hastada kronik böbrek hastalığı geliştirmesi nedeniyle genellikle daha şiddetli seyretmektedir [35].

2.4. PATOGENEZ

Escherichia coli normal bağırsak florasında bulunan fakültatif anaerop gram negatif bir basildir. Sığır ve koyunlar EHEC için ana kaynaktır. İnsandaki enfeksiyon sıklıkla hayvan dışkı ile bulaşmış yiyeceklerin tüketilmesi ile olur. Az pişirilmiş etler, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri, meyve suları, su, meyve ve sebzeler en sık nedendir. Hayvanlardan dokunma ile, insandan insana doğrudan geçiş, hatta anneden bebeğine geçiş mümkündür [38-40].

Bulaşmış gıdanın alınmasından sonra bakteri bağırsağa gider. Bağırsakta *E. coli* tarafından Stx (Stx 1 ve Stx 2) salgılanır. Bu ekzotoksinler sindirim sistemi epitelinden emilir ve hedef organa ulaşır. Hedef organ epitelinde glikopeptid yüzey alması olan Globotriaosylceramide 3 (Gb3)'e bağlanır, protein sentezini baskılar, endotel hasarına, hücre ölümüne, enflamatuvar yanıtta artışa ve trombosit aktivasyonuna neden olur [41, 42] (Şekil 2.1).

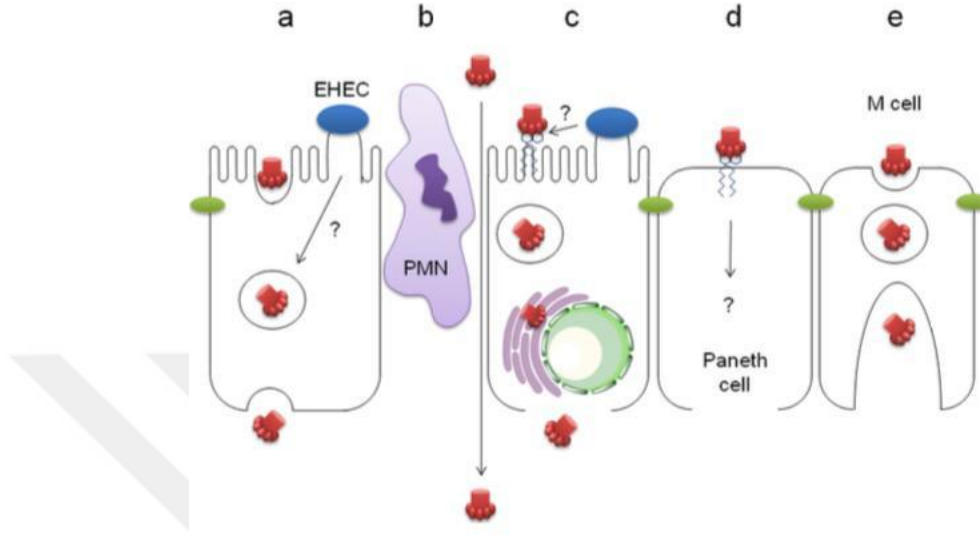


Şekil 2.1: Enterohemorajik *E. coli*'nin yol açtığı STEC-HÜS'de Stx'in etkileri [42]

Bağırsakta Stx'lerin salınımı ve bir diğer virülans faktörü olan hemolizinin etkisi ile enterositler tarafından interlökin 8 (İL-8) ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin sentezi uyarılır ve nötrofil ve makrofajların enfeksiyon alanına göç etmesi sağlanır. Bu olay, karakteristik olan kanlı ve bol ishale sebep olur [43]. Stx'in bağırsak lümeninde üretildikten sonra epitel hücresi ile alttaki doku arasındaki sıkı bariyeri geçmesi için gereken geçiş yolları Şekil 2.2'de tarif edilmiştir [44]. Bu geçiş yollarından biri de intimin adlı dış membran proteini ile EHEC'in GİS epitel hücrelerine yapışmasıdır (Şekil 2.3) [1].

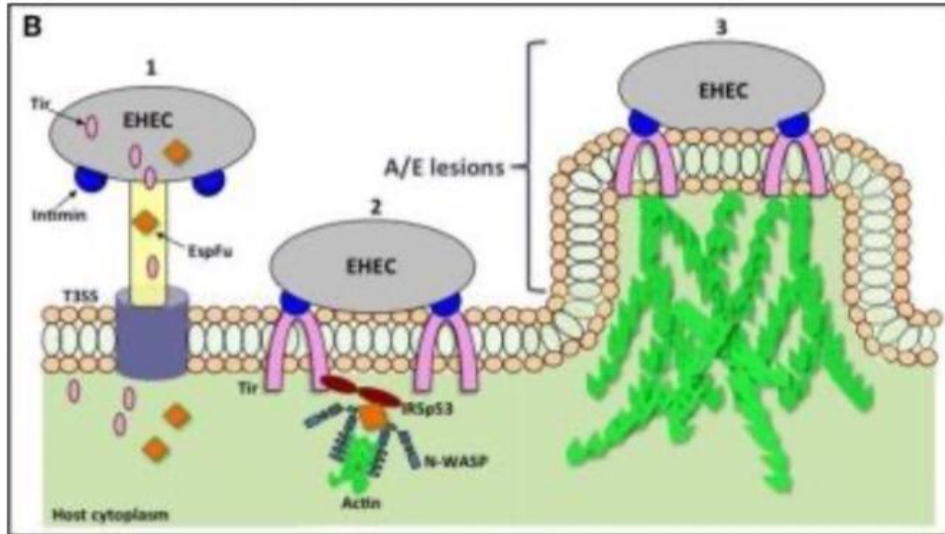
Kalın bağırsağı enfekte eden bakteriler fırça kenar mikrovillilerini yok eder [45]. STEC enfeksiyonu çekum ve çıkan kolonda mukozal hasar ve ciddi inflamasyona yol açması sonrasındaki geç dönemde Stx'in sızıntı yolu ile de

bu bariyeri aşması mümkündür [44]. Başka bir çalışmada Gb3 reseptörleri gibi Globotriaosylceramide 4 (Gb4) reseptörlerinin de barsak epitelinde toksinin taşınmasına yardım ettiği gösterilmiştir [46].



Şekil 2.2: Stx'in barsak epiteli boyunca potansiyel geçiş yolları [44]

(a) Gb3 bağımsız transsitozis; (b) Nötrofil transmigrasyonu sırasında parasellüler taşınma; (c) Gb3 aracılığı ile retrograd ulaşım ve hücre ölümünden sonra Stx salınımı; (d) Paneth hücreleri tarafından Gb3 bağımlı translokasyon; (e) M hücreleri tarafından transsitozis

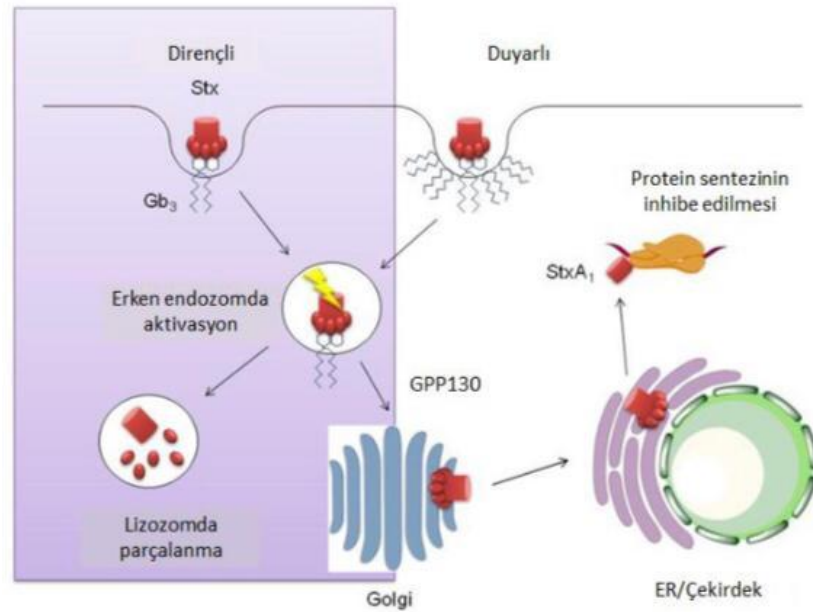


Şekil 2.3: EHEC'in barsak epiteline intimin aracılığı ile bağlanması

Escherichia coli O157:H7 *Shigella dysenteriae* tip 1'in ürettiği Stx ile benzer yapıda Stx 1 ve Stx 2 olarak adlandırılan iki farklı toksin üretir. Stx 1, Stx ile neredeyse aynı yapıda olmasına rağmen Stx 2, Stx ile sadece %55 oranında benzerlik taşır ve şiddetli HÜS kliniğine sebep olur [47-49]. Hemen hemen tüm *E. coli* O157:H7 suşları Stx 2'yi kodlayan bir gen içerir [5]. Stx 2 üreten *E. coli* O157, Stx1 üreten *E. coli* O157'den genellikle daha sık oranda HÜS'e neden olmaktadır [50].

Stx'nin gastrointestinal epitelden geçip kan dolaşımına nasıl girdiği hala tam olarak anlaşılamamıştır ancak kolonik epitel hücreleri üzerindeki Gb4 (globotriaosylceramide) reseptörlerine bağlanarak bu sürece girdiği düşünülmektedir [45]. İn vitro deneylerde Stx'in bağırsaklardan böbreklere taşınması sırasında eritrositlere, trombositlere, aktive monositlere ve polimorfonükleer lökositlere bağlandığı gösterilmiştir [51, 52]. Toksin, hedef organ epitelinde Gb3 reseptörüne bağlanır (Şekil 2.4).

İnsanlarda, bu Gb3 reseptörleri böbrek glomerülleri, böbrek tubülleri ve beyin ile bağırsak endotelinde yoğun olarak bulunmaktadır. Çocuklarda HÜS'ün daha çok görülme sebebinin erişkinlere göre daha çok Gb3 reseptörü taşıması nedeniyle olduğu düşünülmektedir [45, 53, 54]

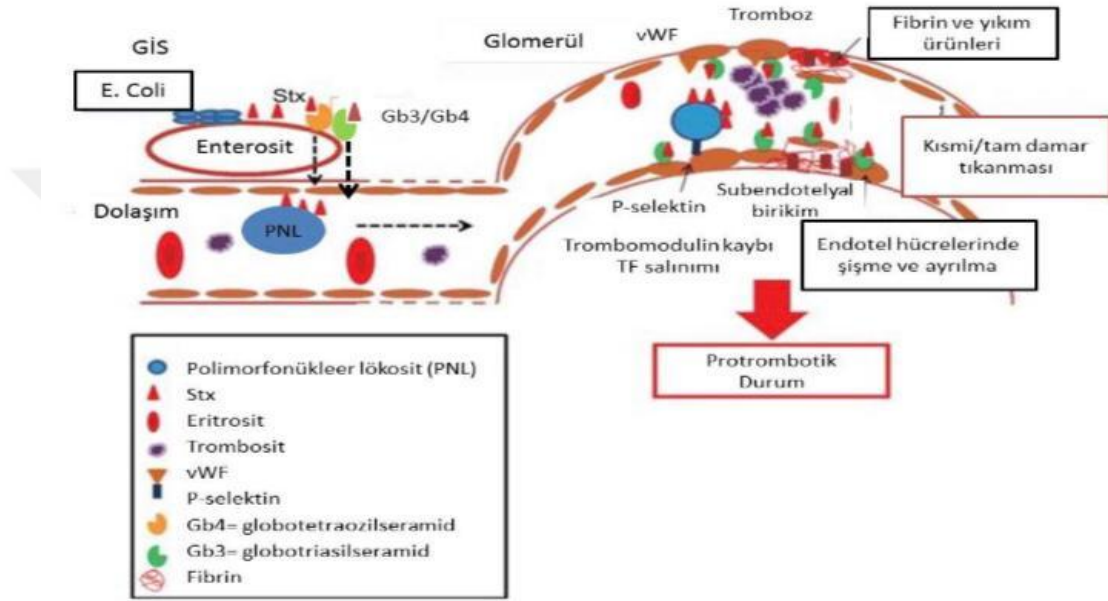


Şekil 2.4: Shiga toksinin hedef organdaki Gb3'e bağlanması ve hücre ölümü [44]

E. coli tarafından salınan Stx kan dolaşımına girdikten sonra, vücudun her yerine dağılmış endotel hücrelerine spesifik reseptörler yoluyla bağlanır [55-

57]. Bu etkileşim, endotel hücre ölümü, trombosit aktivasyonu ve birikmesi, sitokin salınımı ve mikrovasküler yapılar da mikrotrombüs oluşumunun ardından çok sayıda sitotoksik, proinflatuar ve protrombotik etkiye neden olur (Şekil 2.5) [57].

Stx kapiller endotelde P-selektin sekresyonunu da uyarır. P-selektin de alternatif yolla Komplement 3'ü (C3) bağlayıp aktive ederek mikrotrombüs oluşumuna neden olur [58].

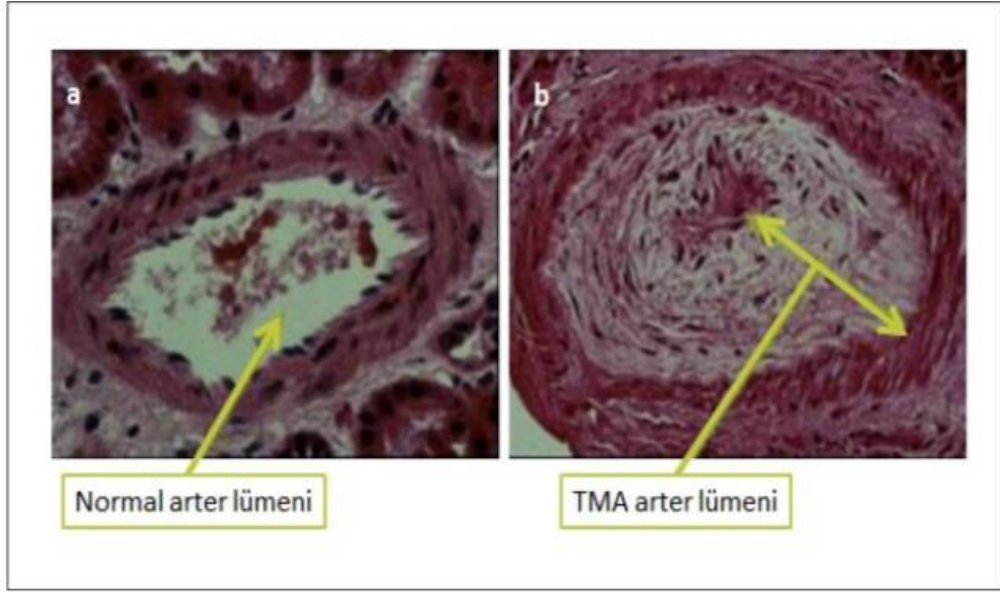


Şekil 2.5: Trombotik mikroanjyopati [45]

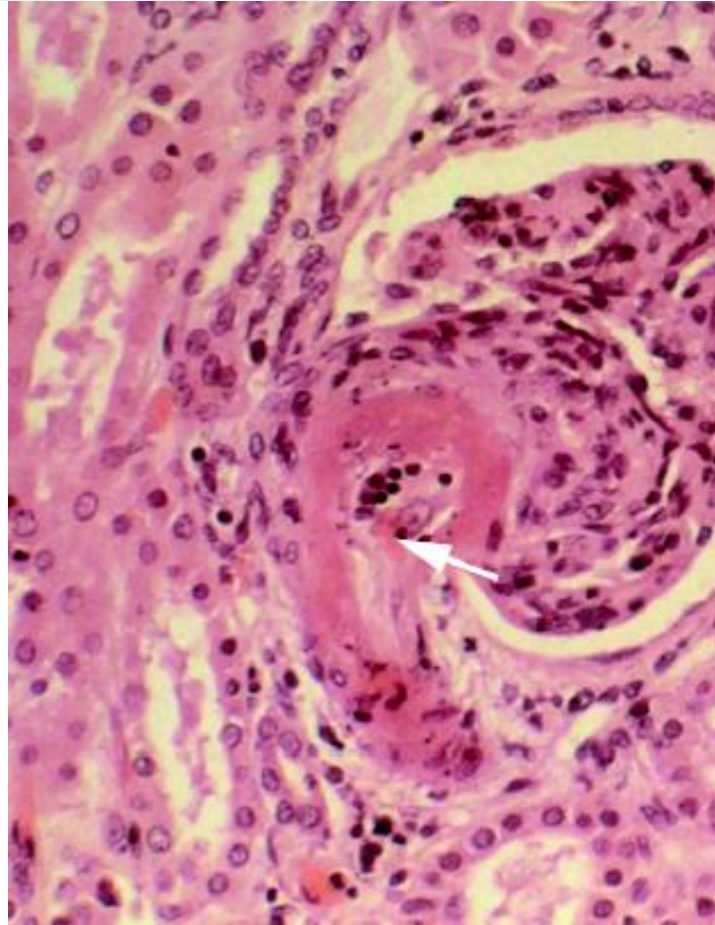
Akut böbrek hasarı ve STEC HÜS'teki diğer organ sistemlerini içeren komplikasyonlar öncelikle trombotik mikroanjyopatiden (TMA) kaynaklanmaktadır. Doku düzeyinde HÜS, trombotik mikroanjyopatinin varlığı ile karakterize edilir.

TMA temel olarak böbreklerin ve MSS'nin arteriyollerini ve kılcal damarlarını etkiler ve etkilenen organlarda müteakip iskemik hasarla birlikte kan damarı akışının bozulmasına neden olur [59]. Bu histopatolojik lezyon arteriyollerde endotel hasarı ile ilişkilidir [42]. TMA varlığında, damar endotel hücrelerinin şişmesi ve ayrılması ile birlikte arteriyollerin ve kılcal damarların kalınlaşması ve lümenin daralması gözlenir (Şekil 2.6) [60]. Hasarlı endotelden salınan proinflatuar sitokinler tromboz ve doku hasarını daha da artırır. Oluşan intravasküler mikrotrombüs, eğer

genişse kritik afferent böbrek damarlarını tıkayarak akut böbrek hasarına neden olabilir (Şekil 2.7) [5].

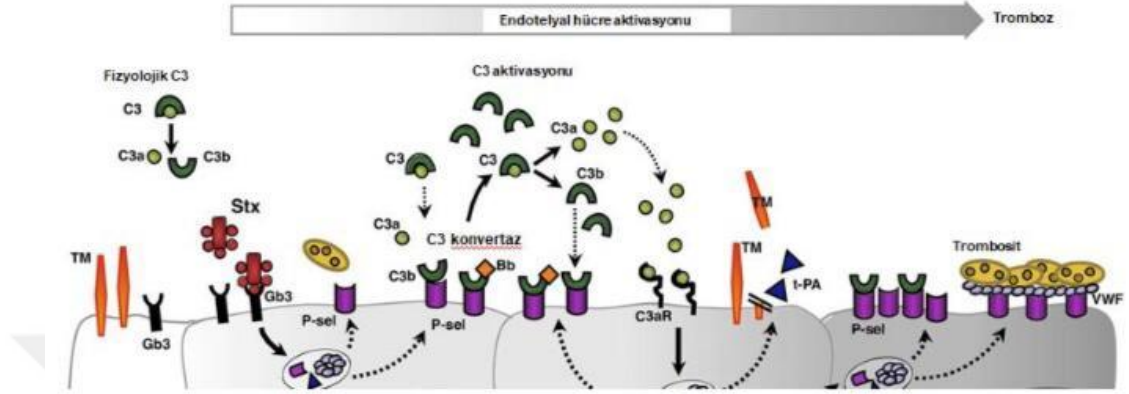


Şekil 2.6: (a) Normal arter; (b) Damar kalınlaşması ve lümen daralması



Şekil 2.7: Glomerül arteriolündeki trombüs görünümü [2]

Son zamanlarda STEC HÜS'ün patofizyolojisinde komplemanın da rol alabileceği belirtilmektedir (Şekil 2.8). Alternatif kompleman yol aktivasyonunun STEC HÜS patogenezinde rol oynadığına dair bazı yayınlar mevcuttur [58, 61, 62].

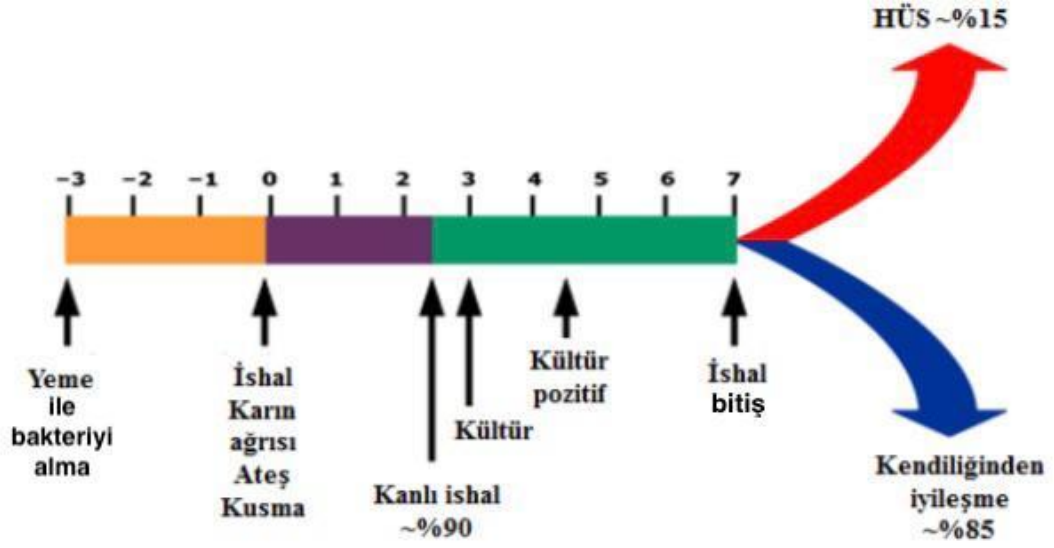


Şekil 2.8: Stx'in kompleman ilişkisi [58]

Erken glomerüler değişiklikler, endotelial hücrelerin şişmesi ve endotelial hücrelerin ve alttaki bazal membranın arasında fibriller materyalin birikiminin neden olduğu, kapiller yatakta daralmaya neden olan kapiller damar duvarında kalınlaşmadır. Trombosit-fibrin trombini glomerüler kapillerlerde sık görülür. Vasküler tıkanmadan dolayı renal kortikal nekroza yol açar [63].

2.5. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Maruz kalmanın ardından, STEC enfeksiyonları için kuluçka süresi 1 ila 10 gün aralığında (ortalama üç gün) kabul edilir [64]. Karın ağrısı, kusma ve ateş, ishal başlangıcından önce gelişmesine rağmen, hastalığın ilk günü ishalin ilk günü olarak kabul edilir. Başlangıçta kanlı olmayan diyare tipik olarak başlangıçtan bir ila üç gün sonra gözle görülür şekilde kanlı olur. Ancak enfekte hastaların yaklaşık %15 ila 20'sinde kanlı olmayan diyare görülür [5]. Bu semptomlar, STEC ile enfekte olmuş kişilerin %75'inde 5 ila 10 gün içinde düzelir. Kalan vakalarda başlangıçtan 2 ila 3 gün sonra kanlı ishal, ciddi karın krampları, kusma, ateş ve merkezi sinir sistemi tutulumu gibi daha ciddi semptomlar gelişir ve en kötüsü HÜS genellikle semptomların başlamasından 4 ila 10 gün sonra (ortalama 6 günde) ilerler (Şekil 2.9) [1, 50, 65].



Şekil 2.9: STEC sonrası ishal ile HÜS gelişimi [2]

STEC enfeksiyonu olan hastalarda başvuruda ateş olması çok nadirdir. Yüksek ateş (>38.5 °C) diğer patojenlerin (örneğin *Shigella*, *Campylobacter* veya *Salmonella*) etiyolojik ajanlar olma olasılığını çok daha fazla arttırmaktadır. Akut kanlı diyare ve karın hassasiyeti olan her yaştaki tüm hastalarda, özellikle de başvuru sırasında ateş olmadığında, yüksek riskli bir STEC enfeksiyonundan şüphelenilmelidir [5].

STEC ile ilişkili kanlı ishallerli hastaların %15'inde Hemolitik Üremik Sendrom gelişir [2, 13]. Böbrek en çok etkilenen organdır ve etkilenen hastaların yaklaşık yarısı diyaliz gerektirir. Merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kalp ve kas-iskelet sistemi dahil olmak üzere diğer organ sistemleri de etkilenebilir. Nörolojik komplikasyonlar arasında değişmiş zihinsel durum, nöbet, inme ve koma bulunur. Gastrointestinal bulgular hemorajik kolit, bağırsak iskemisi/nekrozu ve perforasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Hem akut hem de kronik insüline bağlı diabetes mellitus ile sonuçlanan pankreatit ve pankreas beta hücre disfonksiyonu oluşabilir. Kardiyak mikrovasküler seviyede trombotik mikroanjiyopati ve troponin düzeyinde artış rapor edilmiştir. Hemolitik Üremik Sendromlu tüm hastalarda, Trombotik Mikroanjiyopati (TMA) nedeniyle böbrek hasarı olarak ortaya çıkan ve hastaların %50'sinde bir tür renal replasman tedavisinin gerektiği böbrek tutulumu vardır [13]. HÜS'ün uzun dönem sekelleri düşük

glomerüler filtrasyon hızı, hipertansiyon ve/veya uzamış proteinüri ile birlikte ağırlıklı olarak renaldir. Ölüm oranı % 3-5 olarak kabul edilir [59].

İncelenen dışkı örneklerinin sadece yarısında dışkıda lökosit mevcuttur [2, 66]. Bakteri serotipi (O157:H7), toksin tipi (Stx2), hastanın yaşı (<5 yaş), antimotilite ilaç kullanması, ateş, ciddi ishal, kız cinsiyet, yüksek lökosit sayısı, antibiyotik kullanımı ve genetik etmenler HÜS gelişmesini etkileyen risk faktörleri olarak belirtilmektedir [2, 23, 67].

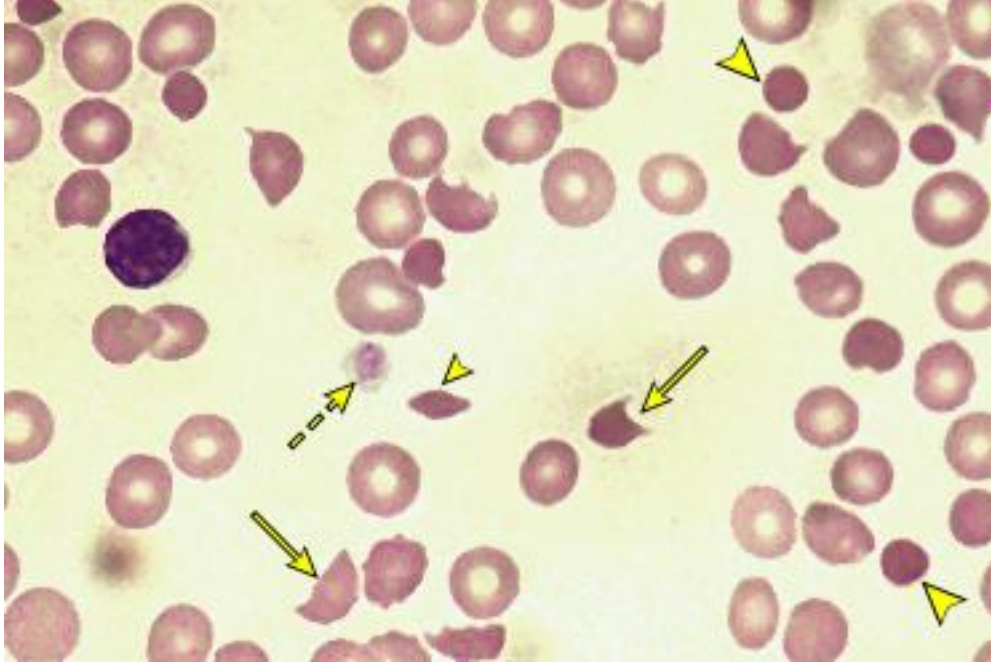
Hematolojik bulgular ve böbrek bulguları hastalığın asıl klinik tablosunu oluşturur. Solukluk, halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma görülebilir. İdrar miktarında azalma bazı hastalar tarafından fark edilebilir ya da ödem başvuru yakınması olabilir [3].

HÜS'ün klasik triyadı mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği şeklindedir [68].

2.5.1. Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi

Anemi, eritrositlerin mikrotrombüslerle tıkanmış böbrek kapillerlerinden geçerken mekanik olarak hasara uğraması ve parçalanması sonucu oluşur. Aneminin özellikleri şunlardır:

- Hemoglobün <10 g/dL, sıklıkla <8 g/dL
- Coombs testi negatif
- Retikülosit sayısı yüksek
- Serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi yüksek
- Serum haptoglobulin düzeyi düşük
- Periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositler (miğfer hücreleri, şistositler) vardır. (Şekil 2.10)



Şekil 2.10: Mikroanjiyopatik hemolitik anemi sonucu görülen parçalanmış eritrositeler (şiştositler) [12]

2.5.2. Trombositopeni

Trombosit sayısı $150.000/mm^3$ den, sıklıkla da $40.000/mm^3$ den düşüktür. Nadir olarak kanama görülür.

2.5.3. Akut Böbrek Hasarı

Böbrek etkilenmesi farklı derecelerde olabilir. Hematüri, proteinüri ve serum kreatinin düzeyinde yükselme böbrek hasarının en önemli göstergeleridir. Kan basıncı yüksekliği diğer bir önemli bulgudur. Oligüri ya da oligoanüri olabilir. Olguların yarısından fazlasında ciddi böbrek hasarı nedeniyle diyaliz gerekir [69, 70]. Nadiren iskemiye bağlı kortikal nekroz görülebilir.

2.5.4. Diğer Organ/Sistemlere Ait Bulgular

Hemolitik üremik sendromda TMA'ya bağlı bütün doku ve organlarda etkilenme olabilir. Bazı hastalarda çoklu organ tutulumu görülebilir. Çoklu organ tutulumu olan hastalarda ölüm olasılığı yüksektir. Olguların %25-30'unda merkezi sinir sistemi tutulumuna ait bulgular vardır. Letarji, irritabilite ve nöbet en sık bulgulardır. Daha az sıklıkta koma, inme, hemiparezi, beyin ödemi ve kortikal körlük görülebilir [2, 69]. Ciddi kan basıncı yüksekliği, merkezi sinir sistemi bulgularına neden olabilir. Sindirim sistemi tutulumu sıktır; hemorajik kolit, ileum/kolon

perforasyonu, rektal prolapsus, kolestaz, pankreatit, geçici diyabet ve peritonit şeklinde olabilir [71]. Miyokard iskemisine bağlı Troponin I yüksekliği görülebilir [72].

2.6. TANI

İki hafta içinde ishal öyküsü olan bir hastada aniden oluşan MAHA, trombositopeni ve böbrek hasarı varlığında klinik olarak STEC HÜS'ten şüphelenilmelidir. Bu amaçla hızlı bir şekilde dışkı alınıp dışkıda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), serolojik testler ve Stx gösterilmeli ve serumda E. coli O157: H7 antikor titresi ya da dışkı kültürleri yapılmalıdır [23]. Shiga toksin ilişkili HÜS vakalarının sadece %60'ında Stx izole edilebilmesi nedeniyle dışkıda toksinin gösterilememesi HÜS tanısını dışlayıcı bir kriter değildir [19, 73]. Tanı için böbrek biyopsisine gerek yoktur.

2.7. TEDAVİ

Bir hasta STEC ile enfekte olduğunda, kanlı ishal fazından (akut bulaşıcı faz) HÜS'ün postdiyareal fazına ilerlemesini önlemeye çalışmak büyük ölçüde başarısız olmuştur (örneğin, antimotilite ilaçları ve antibiyotikler). Bununla birlikte yapılan çalışmalarla yeterli hidrasyonun sağlanmasının STEC-HÜS riskini azaltabileceği anlaşılmaktadır.

2.7.1. Tedavide Hidrasyonun Önemi

STEC enfeksiyon fazı sırasında renal hipoperfüzyonun HÜS riskini artırdığı düşünülmektedir ve HÜS gelişmeden önce hacim genişletilmesinin ve yeterli hidrasyonun sürdürülmesinin hastalığın ciddiyetini azaltabildiği görülmektedir [12].

Hem randomize denemeleri hem de gözlemsel çalışmaları içeren literatüre bakıldığında, HÜS'ün şiddetini önlemek veya azaltmak için STEC enfeksiyonunun ishal fazı sırasında şiddetli sıvı replasmanının yararını destekleyen yayınlar mevcuttur [74-76].

Hipotonik sıvılar yerine izotonik sıvılar kullanılmalıdır çünkü çalışmalar HÜS tanısı sırasındaki hiponatreminin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir [77]. Parenteral hacim genişletilmesinin hedefi,

hipotonik sıvılarla karşılaştırıldığında izotonik sıvılar ile daha iyi elde edilen renal kan akımını korumaktır [5].

Şüpheli veya onaylanmış yüksek riskli STEC enfeksiyonu olan hastalar için, izotonik kristalloid (yani normal salin, %5 dekstrozu normal salin veya laktatlı ringer çözeltisi) ile erken ve agresif intravenöz hacim genişletilmesi önerilmektedir. Çocuklarda en az 20 mL/kg normal salin bolusu ile başlayıp m² başına günde 2 litre verilmesi önerilmektedir [5].

Bazı çalışmalarda, yüksek hematokrit (Hct) düzeyi dehidrasyon göstergesi olarak değerlendirilmiş ve oligoanüri, böbrek replasman tedavisi ve ölümlerle ilişkilendirilmiştir. Bu bakımdan HÜS tanısı konulduğunda nispeten yüksek hemoglobin, kötü prognostik bir işarettir [77-81]. HÜS tanısının konulduğu güne kadar intravenöz sıvıların verilmesi, böbrek replasman tedavisi riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Klinik olarak dehidrate hastalar için mortalite, hidrate hastalar ile karşılaştırıldığında artmıştır [75].

Bu veriler intravenöz hacim azalması ile STEC-HÜS ile ilgili olumsuz sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu öne sürse de, STEC enfeksiyonları sırasında hidrasyonun HÜS gelişimi riski üzerindeki etkisini doğrudan değerlendiren bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, bu sınırlı veriler, hacim kaybı olan hastalar için STEC enfeksiyonları sırasında izotonik İV çözeltileri ile erken parenteral hacim genişlemesinin, azalmış akut böbrek hasarı (ABH) ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hacim genişlemesinin HÜS riskini veya ciddiyet riskini azaltıp azaltamayacağını kesin olarak belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [12].

2.7.2. Antibiyotiklerin Tedavide Yeri

Hem retrospektif hem de prospektif gözlemsel çalışmalar STEC hastalarında kanlı ishal döneminde antibiyotik verilmesi ile birlikte HÜS riskinin arttığını bildirmiştir. Bu çalışmalar ayrıca antibiyotiklerin gastrointestinal semptomların süresini azaltmadığını da göstermektedir [82].

Bununla birlikte, Japonya'dan gelen raporlar, STEC enfeksiyonlarının erken fosfomisin tedavisinin HÜS'ü önlemede bir rolü olabileceğini göstermektedir [83-85].

2.7.3. Antimotilite İlaçlarının Tedavide Yeri

Antimotilite ilaçlarının kullanılması HÜS riskini azaltmadığı gösterilmiş olup, yapılan bazı çalışmalarda da antimotilite ilaçlarının (antikolinergik ajanlar ve narkotikler) kullanımı, daha sonradan HÜS gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir [64].

91 hastanın retrospektif bir çalışmasında, antimotilite ilaçları merkezi sinir sistemi disfonksiyonu riskini arttırmıştır [86]. Ayrıca antimotilite ilaçları alan ve almayan hastalar arasında diyare açısından fark olmadığı gösterilmiştir [12].

STEC HÜS'ün yönetimi temel olarak destekleyici tedavidir. Çünkü kanıtlanmış güvenli ve faydalı spesifik bir terapötik müdahale yoktur. STEC HÜS için spesifik bir tedavi olmamasına rağmen, destekleyici tedavi mortalite oranını önemli ölçüde azaltmıştır [13]. Bununla birlikte, prognozu kötü olan şiddetli merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda (örn. nöbet veya koma) Eculizumab ve/veya plazma değişim tedavisi düşünülebilir [12].

2.7.4. Destekleyici Tedavi

HÜS prognozu kısmen destekleyici tedavinin erken başlatılmasından, yoğun bakım ve böbrek replasman tedavisindeki gelişmelerden dolayı iyileşmiştir. Destekleyici tedavide gelişebilecek klinik ve laboratuvar bulgularına göre hareket edilmelidir [12].

2.7.4.1. Anemi Tedavisi

HÜS'lü hastalar hızla anemik hale gelebilir. Kardiyovasküler ve pulmoner yetmezliği önlemek için hemoglobin (Hb) seviyesi <6 g/dL veya hematokrit (Hct) düzeyi <%18 olduğunda eritrosit süspansiyonu transfüze edilmelidir. STEC HÜS'lü çocukların yaklaşık %80'inde eritrosit transfüzyonu gerekir [87]. Fakat akut böbrek hasarı olan hastalarda hiperkalemi riski nedeniyle serum veya plazma potasyum yakından izlenmelidir.

2.7.4.2. Trombositopeni Tedavisi

Trombosit transfüzyonu, ciddi klinik kanaması olan veya invazif bir işlem gerekli olan HÜS hastalarında gereklidir [2]. Trombosit transfüzyonu nadir uygulanmaktadır çünkü trombosit sayısı nadiren 10.000/mm³'ün altına düştüğü ve trombosit üretimi ve fonksiyonu normal olduğu için klinik

olarak önemli kanama nadirdir. Trombositlerdeki azalma genellikle HÜS'ün ilk laboratuvar bulgusudur. Hastalığın orta veya geç safhalarında yükselen trombosit seviyeleri, HÜS riskinin geçtiğini göstermektedir [5].

2.7.4.3. Sıvı ve Elektrolit Tedavisi

HÜS'lü hastaların sıvı tedavisinde dikkatli davranılmalıdır. Çünkü bu hastalarda azalmış veya artmış intravasküler volüm görülebilmektedir [2]. Azalan hacim kusma, azalan oral alım veya ishalden; artmış intravasküler hacim oligüri veya anüriden kaynaklanabilir. Sonuç olarak, sıvı yönetimi hastanın intravasküler sıvı durumuna ve böbrek fonksiyonuna göre olmalıdır. İntravasküler hacmi azalmış olan hastalar övolemik bir duruma getirilirken, intravasküler hacmi artmış olan ve azalmış idrar çıkışı olanlarda sıvı kısıtlanır. Artan intravasküler hacme sahip hastalar, özellikle kardiyak ve pulmoner yüklenme belirtileri varsa, sıvının boşaltılması için diyaliz tedavisi gerekli olabilmektedir [12].

İlk hipertansiyon veya kardiyopulmoner yüklenme belirtisinde sıvıların kısıtlanması gerekir. Diüretikler nadiren anüriyi önler, ancak özellikle kardiyopulmoner aşırı yüklenmesi olan hastalarda furosemid denemesi ile (doz başına 2 ila 5 mg/kg) diürez başlatılmaya çalışılabilir. Cevap vermeyen hastada diüretikler sürdürülmemelidir. Eğer sıvı kısıtlaması ve/veya diüretik tedavisi başarısız olursa diyaliz tedavisi gereklidir [12].

Elektrolit bozuklukları genellikle akut böbrek yetmezliği nedeniyle sık görülür. Hastalık, hemoliz ve böbrek yetmezliği riski ile karakterize olmasına rağmen, hiperkalemiden daha sık hipokalemi görülmektedir. Serum elektrolitleri en az günlük olarak izlenirse, sıvıya potasyum eklenebilir. Elektrolit bozukluğu olarak hiperfosfatemi ve metabolik asidoz da görülebilmektedir. Bu hastalarda yakın elektrolit ve asidoz takibi yapılmalıdır [12].

2.7.4.4. Akut Böbrek Hasarı (ABH) Tedavisi

HÜS'lü böbrek yetmezliği gelişen hastalarda nefrotoksik ilaçlar kesilmelidir. Böbrek tarafından atılan ilaçların dozu da böbrek fonksiyon bozukluğu için yeniden ayarlanmalıdır [12].

2.7.4.5. Diyaliz Tedavisi

Erken diyalizin klinik sonucu etkilediğine dair kanıt yoktur. Sonuç olarak, HÜS'lü çocuklarda diyaliz endikasyonları, diğer ABY tanılı çocuklardakine benzerdir. Bunlar aşağıdakileri içerir:

- Üremi belirtileri ve semptomları (üremik ensefalopati, perikardit, kanama)
- Kan üre azotu (BUN) ≥ 80 ila 100 mg/dL (29 ila 36 mmol/L) olarak tanımlanan azotemi
- Tıbbi tedaviye dirençli ağır sıvı yüklenmesi (örneğin kardiyopulmoner yüklenme ve/veya hipertansiyon)
- Refrakter olan ciddi elektrolit anormallikleri ($K^+ > 6,5$ mEq/L, $Na < 120$ mEq/L, $pH < 7,1$)
- Oliguria veya anüri olan bir çocukta sıvı kısıtlaması nedeniyle tedavi ve beslenmenin sağlanamaması

Renal replasman yöntemlerinin seçimi pediatrik nefrologlar ve tıp merkezleri arasında değişmektedir. Çoğu küçük çocukta periton diyalizi seçilmektedir. Bununla birlikte, periton diyalizinin hemodiyalize kıyasla daha fazla fayda sağladığına dair kanıt yoktur. Cerrahi müdahale gerektiren ciddi bir abdominal komplikasyon varsa, periton diyalizi kontrendikedir.

2.7.4.6. Hipertansiyon Tedavisi

HÜS'lü hastalarda hipertansiyon, intravasküler hacmin aşırı genişlemesi ve/veya iskemi kaynaklı renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonundan kaynaklanır [88]. Yönetim, sıvı durumunu düzeltmeye ve antihipertansif ajanların kullanımına yöneliktir.

Öncelikle artmış sıvı yükünün düzeltilmesi gerekir. Hastalığın akut döneminde antihipertansif tedavide ilk tercih edilecek ilaçlar kalsiyum kanal blokörleridir; nifedipin 0,25 mg/kg ya da amlodipin 0,1 mg/kg dozunda başlanabilir. Hipertansif ensefalopati gibi acil kan basıncı yüksekliği durumlarında intravenöz yolla tedavi tercih edilir. Ülkemizde bulunan ilaçlardan sodyum nitroprussid (0,5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ i.v. infüzyon) ve esmolol (50-200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ i.v. infüzyon) bu amaçla kullanılabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ya da anjiyotensin

reseptör blokörleri (ARB)'nden akut dönemde azalmış renal perfüzyon endişesi nedeniyle kaçınmak gerekir [3]. Buna karşılık, HÜS'ün akut fazından sonra, uzun dönem böbrek sekelleri olan hastalarda antihipertansif tedavinin ACE inhibitörlerine değiştirilmesi önerilmektedir. Uzun süreli ACE inhibitör tedavisi, protein atılımını azalttığı gibi hipertansif hastalarda kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesini ve düşük kan basıncını geciktirebilir.

ACE inhibitörlerinin uzun dönem HÜS sekeli (örneğin proteinüri, böbrek yetmezliği ve hipertansiyon) olan çocuklarda potansiyel renoprotektif etkisi için kullanımını savunanlar vardır [89, 90].

2.7.4.7. Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu Tedavisi

Merkezi sinir sisteminin (MSS) nöbetler, felçler ve azalmış bilinç düzeyi gibi ciddi komplikasyonları kötü sonucun göstergesidir. Ciddi nörolojik disfonksiyonu olan (örneğin nöbet ve koma) HÜS'lü herhangi bir hastada, MSS tutulumunu değerlendirmek için radyolojik görüntüleme yapılmalıdır.

Şiddetli hipertansiyon, MSS tutulumu için katkıda bulunan bir faktör olabilir. Bu hastalarda hipertansiyonun kontrolü, bazı MSS belirtilerinin düzelmesine neden olur.

Nöbetler parenteral antiepileptik ajanlarla tedavi edilir. Bunlar arasında diazepam ve fenitoin bulunur. Nöbetler ayrıca ciddi hipertansiyona ikincil de olabilir. Uygun antihipertansifle tedavisi yapılmalıdır.

Nörolojik tutulumu olan olgularda plazma değişim ve/veya Eculizumab tedavisi yararlı olabilir [70].

2.7.4.8. Eculizumab Tedavisi

Eculizumab kompleman aktivasyonunu engelleyen bir monoklonal C5 antikorudur ve kompleman ilişkili HÜS tedavisinde kullanılmaktadır. İshal ile ilişkili HÜS'lü hastalarda erken Eculizumab tedavisi, nöbet geçiren hastalarda nörolojik sonucu iyileştirebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [91, 92].

2.7.4.9. Diğer Organ Tutulumlarına Yaklaşım

Böbrek ve nörolojik komplikasyonlar kadar yaygın olmasa da, hastalarda ciddi gastrointestinal komplikasyonlar, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve

pankreatit gelişebilir [87, 93]. Ek olarak, intravasküler volümde artışa bağlı solunum komplikasyonları ortaya çıkabilir.

2.7.4.9.1. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Şiddetli kolit, nekroz ve bazı durumlarda intestinal perforasyona ilerleyebilir. Yönetim seri karın muayenesi ve parenteral nütrisyon kullanımını içerir. Cerrahi müdahale gerekli olabilir.

Karın ağrısı izotonik sıvı boluslarıyla yönetilmelidir. Bu tedavi yöntemi bazı ağrıların bağırsak iskemisi ile ilgili olabileceği yönündeki düşüncelere dayanmaktadır. Özellikle, potansiyel riskler nedeniyle opioidlerden ve steroid olmayan antienflamatuar ilaçlardan kaçınılmalıdır [5].

2.7.4.9.2. Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu

Kardiyak fonksiyon bozukluğu kalp iskemisi ve aşırı sıvı yüklenmesinin bir sonucu olabilir. Perikardit, üremi ile ilişkili olabilir. Uygun tedavi altta yatan patolojiye yöneliktir. İnotropik ajanlar, sıvı kısıtlaması ve/veya diyaliz tedavide kullanılabilir. Troponin seviyelerinin ölçümü, miyokard iskemisini saptamak için yararlı olabilir.

2.7.4.9.3. Pankreatit

Klinik olarak önemli pankreatit insülin eksikliğine neden olabilir. Gelişebilecek hiperglisemi için insülin tedavisi gerekebilir.

2.7.4.9.4. Akciğer Komplikasyonları

Akciğer ödemi ve efüzyonları intravasküler sıvı yüklenmesinden kaynaklanabilir. Yönetim, sıvı kısıtlaması, diüretikler, diyaliz ve/veya ventilatör desteğini içerebilir.

2.8. PROGNOZ

STEC-HÜS'ün hematolojik bulguları genellikle bir ila iki hafta içinde tamamen geçer. Böbrek fonksiyonunun iyileşmesi genellikle hematolojik iyileşmeden sonra başlar. Mortalite oranı yüzde 5'ten azdır [93-96]. Ancak hastaların yüzde 5'inde inme veya son dönem böbrek hastalığı gibi önemli sekeller vardır [93].

HÜS'ün akut fazı sırasında ölüm nedenleri arasında merkezi sinir sistemi hasarı (örn. beyin ödemi, beyin enfarktüsü veya beyin ölümü), hiperkalemi,

koagülopati, sepsis, kalp yetmezliği, pulmoner kanama ve gastrointestinal sistemde hasar yer alır [20, 77, 95, 97].

Yapılan çalışmalarda ishal başlangıcı ve HÜS tanısı arasındaki sürenin kısa olması daha ciddi bir klinik seyir, daha kötü prognoz ve sekeller için risk faktörü olarak bulunmuştur [98].

2.9. UZUN DÖNEM SONUÇ

Hastaların yaklaşık %60 ila %70'i STEC HÜS'ün akut fazından tamamen iyileşir [20, 77, 97, 99]. HÜS'lü hastaların çoğu uygun destekleyici tedavi ile iyileşse de hastaların %2 ila %5'i ölür ve yaklaşık %12 ila %30'unda böbrek yetmezliği, hipertansiyon veya merkezi sinir sistemi belirtileri dahil olmak üzere şiddetli ve bazen de kalıcı olabilen sekeller gelişir [50].

HÜS'ün uzun dönem sekelleri düşük glomerüler filtrasyon hızı, hipertansiyon ve/veya uzamış proteinüri ile birlikte ağırlıklı olarak renaldir [59].

HÜS'de uzun vadeli komplikasyonları olan çocuklar, hastalığın akut fazı sırasında sıklıkla aşağıdaki risk faktörlerinden birine veya daha fazlasına sahiptir [93, 94, 99, 100]:

- Başvuruda beyaz kürenin (BK) 20.000/mm³'den fazla olması. Kısmen lökositoz, interlökin-8'in monosit salınımından kaynaklanan nötrofil aktivasyonunu yansıtır; bu nötrofiller daha sonra doku hasarına katkıda bulunabilir [101].
- Kalıcı olan başlangıç oligüri/anüri (>5 gün anüri ve >10 gün oligüri) ve uzun süreli diyaliz [99-102].
- Renal histolojinin gösterdiği >%50 glomerülü etkileyen glomerüler mikroanjiyopati, arteriyel mikroanjiyopati ve / veya kortikal nekroz.

Nörolojik komplikasyonlar en sık ekstrarenal tutulumu ve önde gelen ölüm nedenini temsil eder. Uygulanacak erken plazmaferez prognozu iyileştirebilir. Hastaların üçte biri proteinüri, arteriyel hipertansiyon ve glomerüler filtrasyon hızının azalması gibi uzun süreli böbrek morbiditesinden muzdariptir. Anüri süresi ne kadar uzun olursa, sekel riski daha fazladır. HÜS olan herhangi bir hasta yaşam boyu izlenmelidir [18].

2.10. RENAL SONUÇ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), STEC-HÜS'lü çocukların çoğunda normale dönmesine rağmen akut evreden sonra yapılan takipler çocukların %30 ila %50'sinde geri dönüşü olmayan böbrek hasarına dair kanıtlar ortaya koymaktadır [20, 94, 96, 99, 100, 103, 104]. Bu çalışmalarda bahsedilen böbrek hasarının göstergeleri:

- Hipertansiyon
- Hafif proteinüri (genellikle günde 1000 mg'dan az)
- Normal aralıkta kalan plazma kreatinin konsantrasyonu ile birlikte GFR'de subklinik düşüş
- Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH)

2.11. RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI NÜKS

Son dönem böbrek hastalığına ilerleyen ve renal transplantasyon yapılan STEC-HÜS'lü hastalarda, transplante edilmiş böbrekte HÜS'ün nüksü nadirdir (%0 ila %10) [105, 106]. HÜS'ün normal hastalarda tekrarlaması nadir olduğu için, böbrek nakli sonrası tekrarlama olursa, kompleman aracılı HÜS ile sonuçlanan altta yatan bir mutasyon için bir değerlendirme yapılmalıdır [11]. Böbrek nakli sonrası HÜS nüksünün tanısı zor olabilir. Her ne kadar siklosporin ve diğer kalsinörin inhibitörlerinin nüks üzerinde zararlı bir etkisi olmamasına rağmen bu immünosupresif ajanlar, HÜS ile ortak birçok özelliğe sahip nefropatiye neden olabilir. Ek olarak, HÜS nüksünü böbrek biyopsisinde şiddetli akut vasküler veya kronik raddeden ayırt etmek zor olabilir [12].

2.12. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile prezente olabilecek tüm hastalıklar düşünülmelidir. TMA ve Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK) bu bulgularla seyredilen hastalıklardandır. Bu nedenle DİK ve TMA yapan tüm hastalıklar akla getirilmeli ve ona göre ayırıcı tetkikler yapılmalıdır.

Trombotik mikroanjiopatiler farklı etiyoloji ve patogeneze sahip çeşitli hastalıklardan oluşan bir grubu temsil eder. İki temel hastalık grubu vardır; HÜS ve Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) [9, 107]. Bu iki hastalık uzun yıllar birbiri yerine kullanılmış ve klinik özellikleri ile ayırt edilmeye çalışılmıştır. Bugünkü bilgilerimiz her iki hastalığın kendine ait etiyolojileri ve patogenezleri olduğu şeklindedir. TTP, von Willebrand (vWF) faktörü yıkan metalloproteinaz (ADAMTS 13) eksikliği ya da buna karşı oluşmuş antikor varlığında ortaya çıkar. ADAMTS 13 aktivitesinin %10'dan düşük olması ile HÜS'ten ayrılır [108]. TMA ve HÜS sınıflaması Tablo 2.1 ve Şekil 2.11'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Trombotik mikroanjiopati (TMA) sınıflaması [11]

Trombotik Trombositik Purpura (TTP)

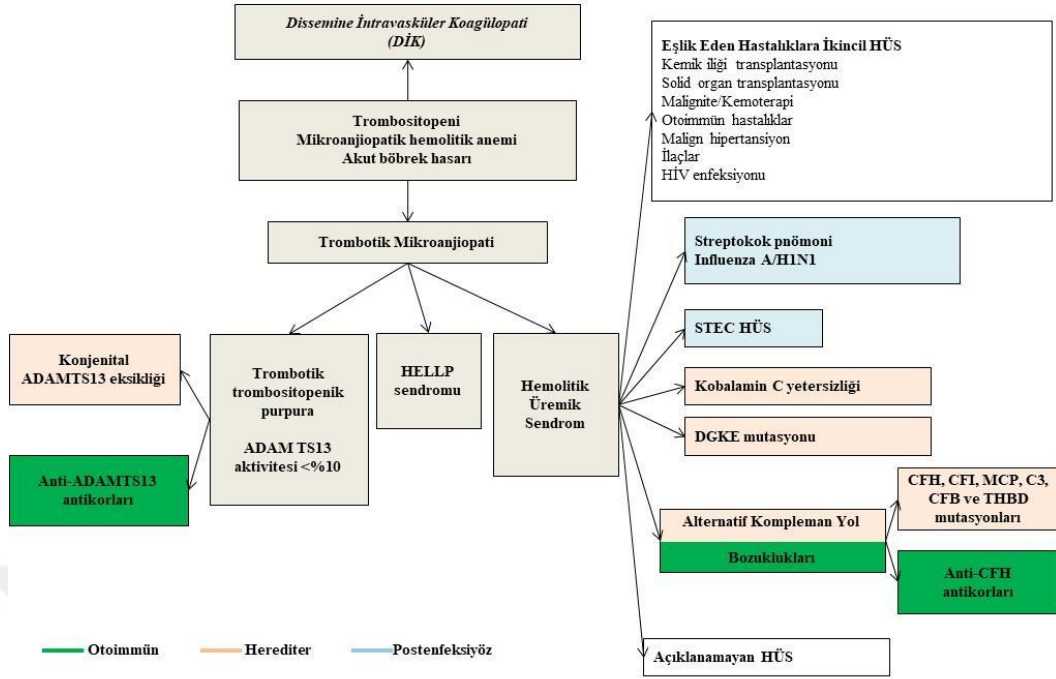
- Konjenital ADAMTS 13 eksikliği
 - Anti-ADAMTS 13 antikorları
-

HELLP sendromu

HÜS

- STEC-HÜS
 - *Streptococcus pneumoniae* ilişkili HÜS
 - *H1N1* ve *İnfluenza* ilişkili HÜS
 - Herediter kobalamin metabolizması bozukluğu
 - DGKE mutasyonu ilişkili HÜS
 - Kompleman ilişkili HÜS
 - Kompleman gen mutasyonları
 - Kompleman faktör H antikorları
 - Eşlik eden hastalıklarla oluşan HÜS
 - Enfeksiyonlar (HIV)
 - Solid organ ve hematopoetik kök hücre nakli malign hastalıklar
 - Otoimmün hastalıklar (SLE, APS, Skleroderma)
 - İlaçlar (KNİ, Sirolimus)
 - Malin hipertansiyon
 - Açıklanamayan HÜS
-

APS: Antifosfolipid Sendrom; DGKE: Diaçil Gliserol Kinaz Epsilon; HIV; *Human Immune Deficiency Virüs*; HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom; KNİ: Kalsinörin İnhibitörleri; STEC: Shiga Toksin Üreten *E. coli*; SLE: Sistemik Lupus Eritematozus



Şekil 2.11: TMA sınıflandırması ve ayırıcı tanı [11]

Ayırıcı tanı TMA yapan diğer hastalıklarla yapılmalıdır [3].

- Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK): Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı (PT ve aPTT) uzamıştır. Fibrinojen, Faktör V ve Faktör VIII düzeyleri azalmış olup bu bulgular ile HÜS'den ayırt edilmektedir.
- Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP): ADAMTS 13 aktivitesinin %10'dan düşük olması ile tanı konur.
- Kompleman ilişkili HÜS: Yenidoğan döneminden başlayarak her yaşta görülebilmektedir. Tekrarlayıcı özeliği ve aile öyküsü ile STEC HÜS'den ayırt edilir. Alternatif kompleman sistemine ait serolojik ve genetik testler (serum kompleman 3 (C3) düzeyi, kompleman faktör H ve İ düzeyi, anti-faktör H antikor gösterilmesi, kompleman sistemine ait proteinlerin genetik mutasyonları) ayırıcı tanı için önemlidir. Serum C3 düzeyi düşüklüğü önemli bir bulgudur fakat normal olması kompleman ilişkili HÜS'ü dışlamamaktadır. Bazı STEC HÜS olgularında hafif C3 düşüklüğü görülebilmektedir.

- Pnömonokok ilişkili HÜS: Etkilenen hastalarda ciddi pnömonokok enfeksiyonu öyküsü vardır ve kan, plevra ya da beyin omurilik sıvı kültürlerinde *Streptococcus Pneumoniae*'nin üretilmesi ya da eritrositlerde T antijenin gösterilmesi ile tanı konulur.
- *H1N1* ve *İnfluenza* ilişkili HÜS: Kültür ve PCR ile etkenin gösterilmesi tanıyı koydurur.
- Herediter kobalamin metabolizması bozukluğu: Her yaşta görülebilmekle birlikte özellikle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan HÜS olgularının ayırıcı tanısında unutulmamalıdır. Kanda homosistein düzeyi yükselmiş, metionin seviyesi düşmüştür. Organik asit kromatografisinde kan ve/veya idrar metil malonik asit düzeyleri yüksektir. Kesin tanı MMACHC gen mutasyonunun gösterilmesi ile konulur.
- İkincil HÜS'ler: Eşlik eden bir hastalık öyküsü, ilaç kullanımı ya da STEC dışı bir enfeksiyon varlığı ikincil HÜS tanısını düşündürmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Bu klinik çalışmaya Ocak 2007 – Kasım 2018 tarihleri arasında diyare ilişkili HÜS tanısı ile İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Servisinde yatırılarak tedavi gören ve taburculuk sonrası en az 1 yıl takibi olan hastalar alındı.

Diyare ilişkili HÜS tanısı; daha önceden sağlıklı olduğu bilinen hastada, bir ishal dönemini takiben gelişen

1. Hemolitik anemi (hemoglobün <10 g/dL, LDH yüksekliği, haptoglobün düşüklüğü, retikülosit artışı ve periferik yaymasında şistositlerin varlığı),
2. Trombositopeni (trombosit <150.000/mm³) ve
3. Akut böbrek yetmezliği (yaşa bağlı normal aralığın üzerindeki kreatinin düzeyi) olarak tanımlandı [20].

Hastaların dosya ve sistem kayıtları retrospektif olarak tarandı. Hastaların ilk tanıda yatışı sırasında alınan tetkikleri, 1. yıl takipleri ve son kontrolleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Olguların dosya ve sistem kayıtlarından tanımlanan süreçlerdeki demografik verileri (doğum tarihi, tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, boyu, ağırlığı) biyokimyasal (Serum Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Albümin, Laktat Dehidrogenaz, ALT, AST, C-Reaktif Protein, Kompleman 3 ve 4 düzeyleri) ile idrarda protein düzeyleri kayıt edildi. Tam kan sayımı; Hemoglobün sayımı için Fotometrik, Platelet sayımı için Electrical İmpedance ve Beyaz Küre sayımı için Light Scattering yöntemi kullanılarak yapılmıştır. İzlem süreleri kayıt edildi.

Biyokimyasal tetkikler; Ürik Asit için Ürikaz, Kreatinin için Kinetik Alkalen Pikrat, ALT ve AST için NADH (P-5'-P olmadan), CRP için Turbidimerik, BUN için Üreaz, Kompleman C3 ve C4 için İmmünoturbidimerik, LDH ve Albümin için Fotometrik yöntem kullanılarak yapılmıştır.

Proteinüri; spot idrar protein/kreatinin oranı ve/veya 24 saatlik idrarda protein düzeylerine bakılarak değerlendirildi. Spot idrar protein/kreatinin oranı 1 yaş altında >0,5 mg/mg kreatinin, 1 yaş üzerinde >0,2 mg/mg kreatinin ve 24 saatlik idrarda proteinin 4 mg/m²/saat'ten fazla olması olarak tanımlandı. Hastaların proteinüri düzeyi olarak farklı zamanlarda bakılmış en az 2 ölçüm olmak kaydı ile son 1 yılda bakılan değerlerin ortalaması alındı.

İdrar çıkışının bebeklerde <0,5 ml/kg/saat, çocuklarda <500 ml/1,73 m² olması oligüri, idrar çıkışının olmaması anüri olarak değerlendirildi.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı.

$$\text{GFR (mL/dk/1,73 m}^2\text{)} = k \times \text{Boy (cm)} / \text{Serum kreatinin (mg/dL)}$$

Serum kreatinin ölçümleri standart kinetik Jaffe yöntemi ile yapıldı ve buna göre Schwartz formül hesaplamalarında değişen katsayılı formüllere göre GFR hesaplaması yapıldı. Buna göre 1-13 yaş arası erkek hastalarda 0,55 katsayısı, 13 yaşından büyük erkeklerde ise 0,7 katsayısı ile 1 yaşından büyük kızlarda ise 0,55 katsayısı kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı.

Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ölçümleri manuel aneroid sfigmomanometrik yöntem ile ölçüldü. Hastaların kan basıncı düzeyi olarak farklı zamanlarda yapılmış en az 2 ölçüm olmak kaydı ile son 1 yılda elde edilmiş ölçümlerin ortalaması alındı ve yaş, cins ve boya göre 95. persantilin üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi. Ayrıca ölçülen kan basıncı değerinin 95 persantil değerine oranlanması ile kan basıncı indeksi elde edildi ve bu oranın 1'in üzerinde olması da hipertansiyon olarak tanımlandı.

Diyare ilişkili HÜS seyrinde ortaya çıkan nöbetler, fokal nörolojik defisit (örneğin hemiparezi), ciddi baş ağrısı, bilinç kaybı, parestezi, deliryum, inme, görsel bozukluklar (çift veya bulanık görme), status epileptikus varlığı, kranial görüntüleme HÜS ile uyumlu parankimal değişikliklerin

saptanması ve bilinç bozukluğu (stupor veya koma) nörolojik tutulum olarak değerlendirildi [20].

3.2. HASTALIK CİDDİYET SKORLAMASI

Hastalar, Pollack ve arkadaşlarının 1988'de tanımladıkları ciddi hastalık ve kötü prognoz kriterlerinin varlığına göre hastalık ciddiyet skorlaması (PRISM) yapılarak sınıflandırıldı [109].

PRISM skorunda kullanılan parametreler:

1. Başvuru üre düzeyinin 84 mg/dl'nin üzerinde olması
2. Başvuruda CRP yüksekliği
3. Herhangi bir anda beyaz küre düzeyinin 20.000/uL'nin üzerinde olması
4. Oligüri veya anüri süresinin 8 günün üzerinde olması
5. 10 günden uzun diyaliz ihtiyacı
6. Ekstra renal bulgu varlığı

olarak değerlendirildi ve her kritere 1 puan verilerek hastalar sınıflandırıldı.

3.3. KRONİK RENAL HASAR TANIMI

Akut dönemden sonraki izlemde 1. yıl ve son kontrol döneminde aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin varlığı kronik renal hasar olarak tanımlandı.

1. Proteinüri
2. Hipertansiyon
3. GFR < 90 ml/dk/1,73 m²

3.4. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ

Diyare ilişkili olmayan HÜS hastaları

Yatıştaki ve/veya izlemdeki verileri eksik olan hastalar,

İzlem süresi 1 yıldan kısa olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

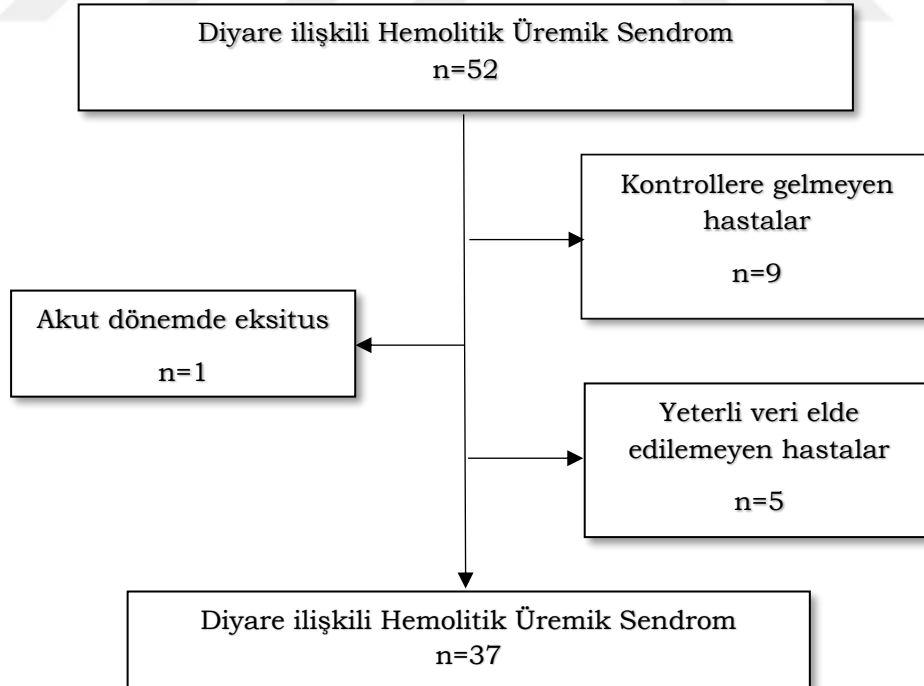
3.6. ETİK KURUL ONAYI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.10.2019 tarihli 2019/0392 numaralı kararla onay alındı.

BULGULAR

4.1. HASTA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Bu çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2008-Kasım 2018 tarihleri arasında izlenen Diyare ilişkili HÜS olguları alınmıştır. Yapılan arşiv taramasında Diyare ilişkili HÜS tanısı alan 52 hasta saptanmış; bunlardan bir tanesinin akut dönemde kaybedildiği 14 hastanın ise taburcu olduktan sonra ayaktan kontrollere ya hiç gelmediği ya da çalışma için yeterli veriyi sağlayacak tetkikleri yaptırmadığı saptanarak çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışma uygunluk kriterlerini sağlayan 37 hasta ile yapılmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Hasta grubunun oluşum şeması

4.2. HASTA GRUBUNUN TANI ANINDAKİ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubu, 15'i erkek (%40,5) ve 22'si kız (%59,5) 37 hastadan oluşturuldu. Hastaların yatıştaki ortalama yaşı $3,89 \pm 3,82$ yıldır. Ortalama izlem süresi $67,82 \pm 33,93$ aydır. Hastalık öncesi hastaların tamamında $5,30 \pm 2,44$ gün süre ile ishal süreci mevcuttu. Hastalar akut hastalık döneminde tamamı ortalama $19,73 \pm 8,71$ gün hastanede yatırılarak izlendi. Hastaların 22'sine ortalama $13,32 \pm 8,56$ gün süre ile renal replasman tedavisi uygulandı. Hastaların antropometrik ve demografik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta grubunun antropometrik ve demografik özellikleri

	Ortalama±SD
Tanı yaşı (yıl)	3,89±3,82
Boy (cm)	99,41±25,24
Boy SDS	0,29±1,75
Ağırlık (kg)	17,22±11,95
Ağırlık SDS	-0,22±1,31
VKİ (kg/cm ²)	16,43±3,93
VKİ SDS	-0,76±2,01
İshal süresi (gün)	5,30±2,44
Hastane yatış süresi (gün)	19,73±8,71
Diyaliz süresi (gün)	13,32±8,56
İzlem süresi (ay)	67,82±33,93

Hastaların tanı öncesi 19'unda (%51,4) ishal kanlı vasıfta ve 9 (%24,32) hastada ateş mevcuttu. İzlemde 25 (%67,6) hastada oligoanüri saptandı ve 22 (%59,5) hastaya renal replasman tedavisine gerek duyuldu. 8 hastada (%21,62) böbrek dışı bulgular da kliniğe eşlik etmekteydi. 5 hastada (%13,51) böbrek dışı tutulum olarak nörolojik tutulum mevcuttu. 12 (%32,43) hastaya plazma infüzyonu ve/veya değişim yapıldı (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: Hastalarımızın başvuru anındaki klinik özellikleri

		N (%)
Cinsiyet	Erkek	15 (40,5)
	Kız	22 (59,5)
Hastalık ciddiyet skorlaması (PRISM)	<4	26 (70,3)
	≥4	11 (29,7)
Kanlı ishal	Yok	18 (48,7)
	Var	19 (51,3)
Ateş	Yok	28 (75,7)
	Var	9 (24,3)
Oligoanüri	Yok	12 (32,4)
	Var	25 (67,6)
Hipertansiyon	Yok	15 (40,5)
	Var	22 (59,5)
Diyaliz tedavisi	Yok	15 (40,5)
	Var	22 (59,5)
Böbrek dışı organ tutulumu	Yok	29 (78,38)
	Nörolojik	5 (13,51)
	Diğer	3 (8,11)
Plazma İnfüzyonu/değişimi	Yok	25 (67,6)
	Var	12 (32,4)

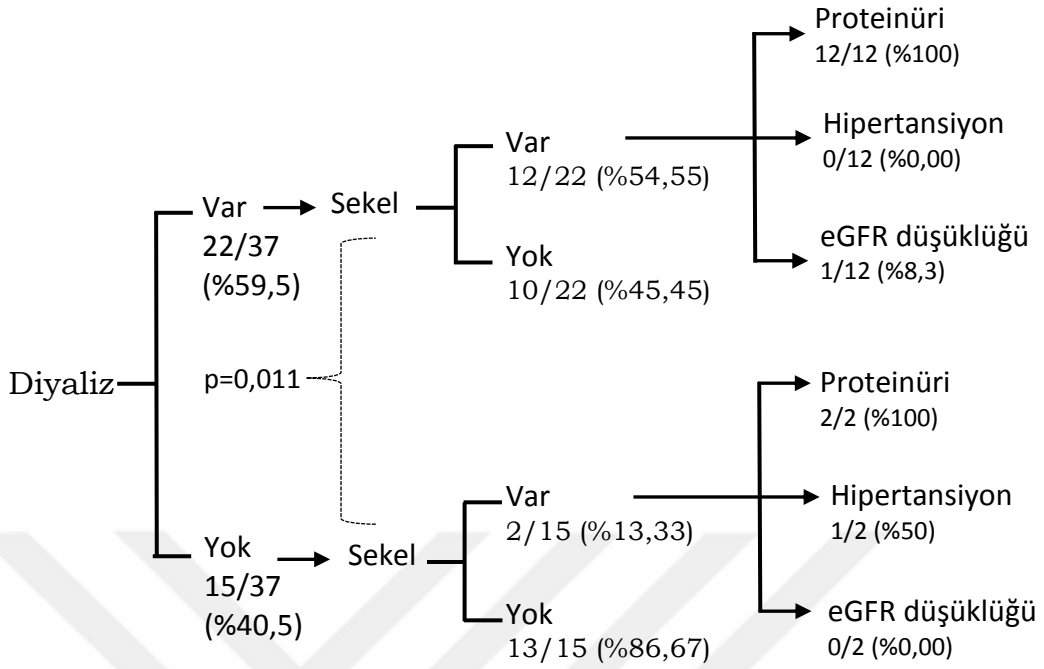
4.3. AKUT HASTALIK DÖNEMİNDE DİYALİZ TEDAVİSİ ALAN VE ALMAYAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

İlk tanı anında hastalar incelendiğinde 22 (%59,5) hastaya ortalama 13,3±8,5 diyaliz tedavisi uygulandığı, 15 hastaya ise renal replasman tedavisi gerekmeksizin destek tedavisi ile izlendiği saptandı. Akut hastalık döneminde diyaliz gerekliliğine göre hastalar karşılaştırıldığında tanı anındaki yaş, izlem süresi ve antropometrik ölçümler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Akut döneminde diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların antropometrik açıdan karşılaştırılması

	Diyaliz Yok	Diyaliz Var	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yatıştaki yaşı (yıl)	4,22±3,92	3,66±3,82	0,448
İzlem süresi (ay)	72,54±25,83	64,60±38,75	0,315
Boy (cm)	103,07±23,80	96,91±26,42	0,163
Boy SDS	0,64±1,29	0,05±2,00	0,063
Ağırlık (kg)	17,72±9,09	16,89±13,76	0,177
Ağırlık SDS	0,08±1,06	-0,42±1,44	0,345
VKİ (kg/cm ²)	15,87±1,66	16,80±4,93	0,938
VKİ SDS	-0,57±1,19	-0,89±2,44	0,710

Akut hastalık döneminde diyaliz tedavisi alan 22 (%59,5) hastanın 12'sinde (%54,55), diyaliz tedavisi almayan 15 (%40,5) hastanın da 2'sinde (%13,33) renal sekel vardı. Diyaliz alan ve almayan hastalar arasından uzun dönem kontrollerde renal sekel oranları diyaliz alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,011). Diyaliz tedavisi alıp renal sekeli olan 12 hastanın hepsinde (%100) proteinüri mevcuttu. Diyaliz tedavisi alıp renal sekeli olan hastalardan hiçbirinde hipertansiyon izlenmemiş olup, 1 hastanın (%8,3) eGFR değeri 90 ml/dk/1.73m² 'den düşük saptanmıştır. Akut dönemde diyaliz tedavisi almayan ama izleminde renal sekeli olan 2 hastanın 2'sinde de (%100) proteinüri mevcut olup 2 hastanın 1'inde (%50) ek olarak hipertansiyon mevcuttu. Hiçbir hastada eGFR'de düşüklük izlenmedi. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2: Akut dönemde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastaların renal sekel oranları

Akut dönemde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastalar klinik açıdan karşılaştırması Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Son kontrolde diyaliz yapılmayan hastaların sadece 2'sinde (%13,3) kronik böbrek hasarı bulguları gözlenirken diyaliz yapılan hastaların uzun dönemde 12'sinde (%54,6) kronik böbrek hasarı bulguları gözlenmekteydi. Diyaliz alan ve almayan hastalar arasında uzun dönem kontrollerde kronik böbrek hasarı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan bir fark saptandı ($p=0,011$). Diyaliz yapılan grupta böbrek dışı tutulum olarak nörolojik tutulumu olan 5 hasta (%22,73) mevcuttu ve diyaliz yapılmayan gruba göre daha fazlaydı; ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı.

Tablo 4.4: Akut dönemde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastaların klinik açıdan karşılaştırılması

		Diyaliz		p
		Yok	Var	
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Erkek	7 (46,67)	8 (36,36)	0,531
	Kız	8 (53,33)	14 (63,64)	
Kanlı ishal	Yok	9 (60,00)	9 (40,91)	0,254
	Var	6 (40,00)	13 (59,09)	
İlaç kullanımı	Yok	13 (86,67)	19 (86,36)	0,979
	Var	2 (13,33)	3 (13,64)	
Böbrek dışı tutulum	Yok	14 (93,33)	15 (68,18)	0,123
	Nörolojik	0 (0,00)	5 (22,73)	
	Diğer	1 (6,67)	2 (9,09)	
İdrar çıkışı	Normal	9 (60,00)	3 (13,64)	<0,001
	Oligürik	5 (33,33)	3 (13,64)	
	Anürik	1 (6,67)	16 (72,73)	
Proteinüri	Yok	0 (0,00)	2 (9,09)	0,230
	Var	15 (100,00)	20 (90,91)	
Hipertansiyon	Yok	7 (46,67)	8 (36,36)	0,531
	Var	8 (53,33)	14 (63,64)	
1. yıl Proteinüri	Yok	9 (60,00)	8 (36,36)	0,157
	Var	6 (40,00)	14 (63,64)	
1. yıl Hipertansiyon	Yok	12 (80,00)	19 (86,36)	0,606
	Var	3 (20,00)	3 (13,64)	
Son Kontrol Proteinüri	Yok	13 (86,67)	10 (45,45)	0,011
	Var	2 (13,33)	12 (54,55)	
Son Kontrol Hipertansiyon	Yok	14 (93,33)	22 (100,00)	0,220
	Var	1 (6,67)	0 (0,00)	
Son Kontrol Antihipertansiyon Kullanımı	Yok	15 (100,00)	16 (72,73)	0,027
	Var	0 (0,00)	6 (27,27)	
Kronik böbrek hasarı	Yok	13 (86,67)	10 (45,45)	0,011
	Var	2 (13,33)	12 (54,55)	

Bulgular

Akut hastalık döneminde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırmaları Tablo 4.5'te özetlenmiştir. Buna göre diyaliz yapılan grupta GFR, Kreatinin, Üre ve Ürik Asit gibi diyalize bağlı değişkenlerin dışında; lökosit, LDH, ALT, AST, CRP değerlerinin diyaliz yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla p=0,046, p=0,002, p<0,001, p=0,014, p=0,003); albümin, hemoglobin ve C4 değerlerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu (p=0,019, p=0,043 ve p=0,023) saptanmıştır. Ayrıca diyaliz yapılan grupta eritrosit infüzyon tedavisi oranı diyaliz yapılmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,016)

Tablo 4.5: Akut dönemde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastaların başvuru anındaki klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

	Diyaliz Yok	Diyaliz Var	P
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Hastalık ciddiyet skoru	1,53±0,99	3,23±1,63	0,002
İshal süresi (gün)	5,53±2,80	5,14±2,21	0,937
Hastane yatış süresi (gün)	13,60±3,70	23,91±8,71	<0,001
İlk eGFR (ml/dk/1.73m ²)	53,53±24,19	13,39±8,28	<0,001
En düşük eGFR (ml/dk/1.73m ²)	46,48±23,88	9,28±3,10	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,51±1,44	5,16±2,47	<0,001
Üre (mg/dL)	114,80±67,70	196,82±79,22	0,001
Ürik Asit (mg/dL)	7,77±2,06	12,74±4,92	<0,001
Albümin (g/L)	3,08±0,36	2,76±0,34	0,019
Lökosit (10 ³ /uL)	11504±4289	17209±9999	0,046
Hemoglobin (g/dL)	8,82±1,90	7,32±2,07	0,043
Trombosit (10 ³ /uL)	90,51±96,26	72,97±43,00	0,781
LDH (IU/L)	1545,87±573,52	2364,41±647,23	0,002
En yüksek LDH (IU/L)	1699,67±592,41	2820,82±1155,81	0,002
ALT (IU/L)	23,15±13,61	107,14±89,75	<0,001
AST (IU/L)	64,60±31,34	110,55±72,96	0,014
CRP (mg/dL)	1,09±1,50	4,04±3,57	0,003
En yüksek CRP (mg/dL)	1,29±1,50	5,82±4,95	0,001
C3 (mg/dL)	106,89±29,42	89,02±22,94	0,076
C4 (mg/dL)	22,80±8,51	15,23±6,24	0,023
Toplam ES Sayısı	1,27±0,80	2,64±1,84	0,016

Akut hastalık döneminde diyaliz yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında 1.yılda ve son kontrolde bakılan serum kreatinin, eGFR, kan basıncı parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanamadı. 1.yıldaki ve son kontroldeki proteinüri değerleri diyaliz alan hastalarda diyaliz almayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,037 ve p=0,005). (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Akut dönemde diyaliz tedavisi gerekli olan ve olmayan hastaların izlemde renal hasar bulguları açısından karşılaştırılması

	Diyaliz Yok	Diyaliz Var	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
1. yıl Kreatinin	0,45±0,07	0,50±0,11	0,103
1. yıl eGFR	131,87±23,16	121,23±32,00	0,293
1. yıl SKB indeksi	0,87±0,06	0,85±0,1	0,262
1. yıl DKB indeksi	0,91±0,09	0,9±0,19	0,651
1. yıl Proteinüri	0,21±0,1	0,34±0,22	0,037
Son Kreatinin	0,62±0,09	0,59±0,13	0,687
Son-eGFR	123,60±12,64	121,05±22,34	0,546
Son SKB indeksi	0,85±0,07	0,84±0,07	0,429
Son DKB indeksi	0,81±0,1	0,82±0,09	0,516
Son Proteinüri	0,17±0,06	0,39±0,35	0,005

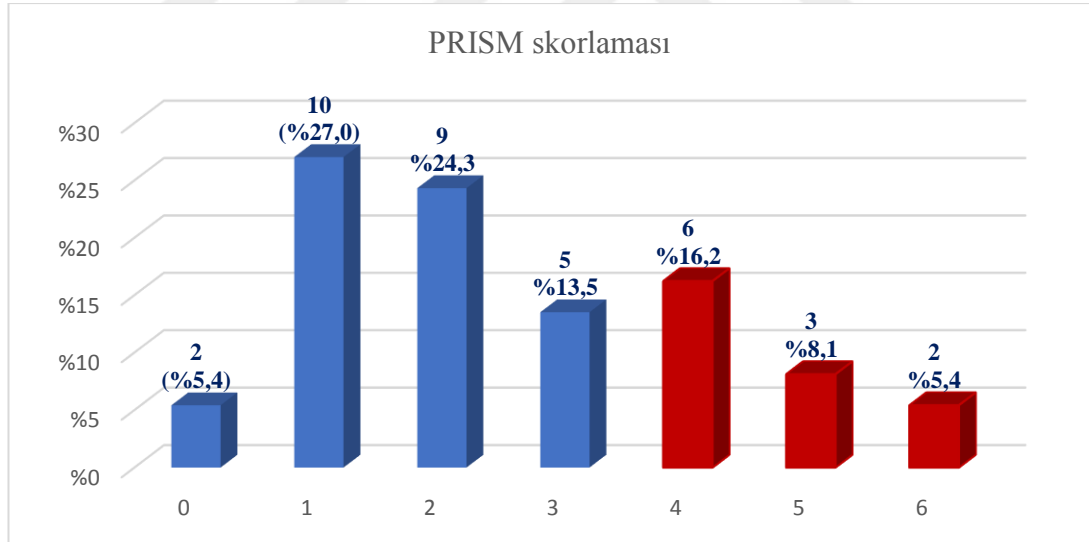
4.4. HASTALARIMIZIN AKUT HASTALIK DÖNEMİNDEKİ HASTALIK CİDDİYET SKORLAMASI

Dosya kayıtlarından ilk tanıda yatış sürecindeki klinik ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek daha önceden tanımlanmış Hastalık Ciddiyet Skorlaması (PRİSM) hasta grubumuza da uygulandı. Buna göre Hastalık Ciddiyet Skoru (PRİSM) 0 olan 2 hasta (%5,4), 1 olan 10 hasta (%27,0), 2 olan 9 hasta (%24,3), 3 olan 5 hasta (%13,5), 4 olan 6 hasta (%16,2), 5 olan 3 hasta (%8,1) ve 6 olan 2 hasta (%5,41) saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki Hastalık Ciddiyet Skorlamasına (PRİSM) göre dağılımları Tablo 4.7 ve Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Hastalarımızın tanı anındaki hastalık ciddiyet skorlaması (PRİSM) dağılımı

Hastalık Ciddiyet Skoru	N	(%)
0	2	(5,4)
1	10	(27,0)
2	9	(24,3)
3	5	(13,5)
4	6	(16,2)
5	3	(8,1)
6	2	(5,4)

Hastaların akut dönemdeki hastalığın ciddiyetine değerlendirilebilmesi için demografik, klinik, laboratuvar ve uzun dönem kronik böbrek hasarı bulgularını hastalık ciddiyet skorlamasına göre 4 puan altında olan grup (n: 26) ve 4 ve 4 puanın üzerinde (n:11) olanlar (Şekil 4.3) şeklinde 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı.



Şekil 4.3: Hastalarımızın hastalık ciddiyet skorlamasına (PRİSM) göre dağılımları Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre <4 puan grup ile ≥4 puan üstü grup arasında hasta yaşı ve antropometrik ölçümler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre olguların antropometrik açıdan karşılaştırılması

	Prism < 4	Prism ≥ 4	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yatıştaki yaşı	3,89±3,59	3,88±4,49	0,245
Boy (cm)	100,58±23,73	96,64±29,55	0,143
Boy SDS	0,50±1,95	-0,21±1,08	0,090
Ağırlık (kg)	16,70±9,27	18,45±17,23	0,264
Ağırlık SDS	-0,24±1,45	-0,15±0,95	0,829
VKİ (kg/cm ²)	15,53±2,19	18,55±6,05	0,225
VKİ SDS	-0,97±2,28	-0,26±1,10	0,445

Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre olguların klinik açıdan karşılaştırılması Tablo 4.9'da özetlenmiştir. Buna göre daha ciddi hastalık skoruna sahip grupta böbrek dışı tutulum ve idrar çıkışı gibi bağımlı değişkenlerin yanı sıra kan basıncı yüksekliği, 1. yıl ve son kontrol proteinürik hasta sayısı ile anti hipertansif ilaç kullanma sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (sırasıyla p=0,011, p=0,003, p<0,001, p<0,001) olduğu saptandı.

Tablo 4.9: Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre olguların klinik açıdan karşılaştırılması

		Prism		p
		4 altı	4 ve üzeri	
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Erkek	12 (46,2)	3 (27,3)	0,285
	Kız	14 (53,9)	8 (72,7)	
İlaç kullanımı	Yok	22 (84,6)	10 (90,9)	0,609
	Var	4 (15,4)	1 (9,1)	
Böbrek dışı tutulum	Yok	25 (96,15)	4 (36,36)	<0,001
	Nörolojik	0 (0,00)	5 (45,45)	
	Diğer	1 (3,85)	2 (18,18)	
Kanlı ishal	Yok	15 (57,69)	3 (27,27)	0,091
	Var	11 (42,31)	8 (72,73)	
İdrar çıkışı	Normal	12 (46,15)	0 (0,00)	0,001
	Oligürik	7 (26,92)	1 (9,09)	
	Anürik	7 (26,92)	10 (90,91)	
Hipertansiyon	Yok	14 (53,85)	1 (9,09)	0,011
	Var	12 (46,15)	10 (90,91)	
Proteinüri	Yok	2 (7,69)	0 (0,00)	0,344
	Var	24 (92,31)	11 (100,00)	
Plazma İnfüzyonu	Yok	18 (69,23)	7 (63,64)	0,740
	Var	8 (30,77)	4 (36,36)	
1.yıl Hipertansiyon	Yok	21 (80,77)	10 (90,91)	0,444
	Var	5 (19,23)	1 (9,09)	
1. yıl Proteinüri	Yok	16 (61,54)	1 (9,09)	0,003
	Var	10 (38,46)	10 (90,91)	
Son Kontrolde Hipertansiyon	Yok	25 (96,15)	11 (100,00)	0,510
	Var	1 (3,85)	0 (0,00)	
Son Kontrolde Proteinüri	Yok	22 (84,62)	1 (9,09)	<0,001
	Var	4 (15,38)	10 (90,91)	
Son Kontrolde Hipertansif Kullanımı	AntiYok	26 (100,00)	5 (45,45)	<0,001
	Var	0 (0,00)	6 (54,55)	

Bulgular

Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre olguların tanı anındaki laboratuvar bulguları karşılaştırılması Tablo 4.10'da özetlenmiştir. Buna göre hastalık ciddiyet skorlaması tanımından kaynaklanan böbrek fonksiyon testleri ile lökosit sayısı ve CRP değerindeki anlamlı farklılığa ek olarak daha ciddi hastalık skoruna sahip grupta trombosit sayısı, LDH ve ALT değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,014$, $p=0,001$) iken albümin, C3 ve C4 (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,009$ ve $p=0,024$) değerleri anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır.

Tablo 4.10: Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre olguların tanı anındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

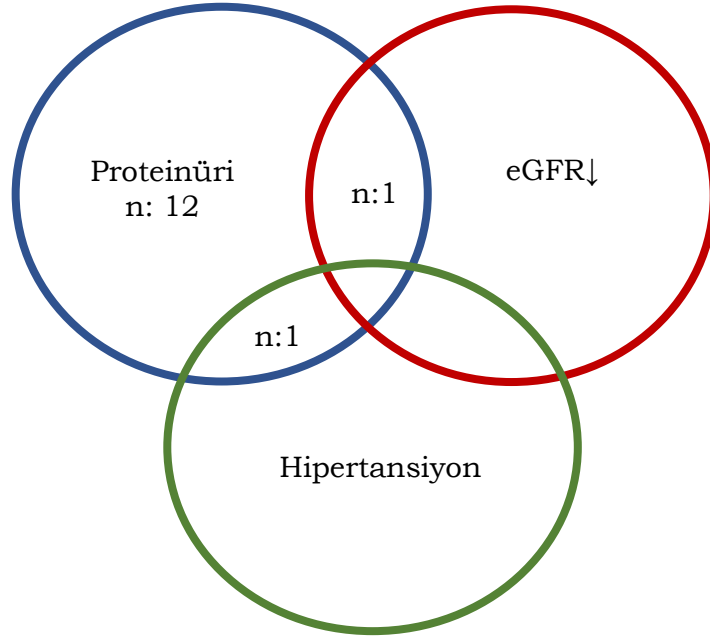
	Prism <4	Prism ≥4	P
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Hastane yatış süresi (gün)	16,00±5,6	28,55±8,57	<0,001
Üre (mg/dL)	140,08±75,76	219,1±80,13	0,005
Kreatinin (mg/dL)	2,82±2,57	5,70±2,17	0,002
Ürik Asit (mg/dL)	8,90±3,22	15,05±4,86	<0,001
İlk eGFR (ml/dk/1.73m ²)	37,83±26,84	10,37±3,88	0,001
Lökosit (10 ³ /uL)	12029±4035	21673±12336	0,012
Hemoglobin (g/dL)	8,02±2,05	7,73±2,35	0,829
Trombosit (10 ³ /uL)	74,41±79,37	93,5±33,14	0,009
LDH (IU/L)	1841,23±706,72	2484,82±607,44	0,014
Albümin (g/L)	3,00±0,35	2,63±0,32	0,008
CRP (mg/dL)	1,86±2,23	5,17±4,11	0,004
ALT (IU/L)	42,05±33,51	146,45±110,60	0,001
AST (IU/L)	74,08±31,37	134,1±95,88	0,100
C3 (mg/dL)	106,41±26,59	79,12±17,09	0,009
C4 (mg/dL)	20,95±7,76	13,83±6,65	0,024

Uzun dönem renal hasar varlığı açısından yapılan karşılaştırma Tablo 4.11'de özetlenmiştir. Buna göre hastalık ciddiyet skoru 4 ve üzeri olan hastaların 1. yıl proteinüri ve son kontrol proteinüri değerleri hastalık ciddiyet skoru 4'ün altında olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$ ve $p=<0,001$).

Tablo 4.11: Akut dönemde hastalık ciddiyet skorlamasına göre izlemde renal hasar bulguları açısından olguların karşılaştırılması

	Prism <4	Prism ≥4	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
1. yıl Kreatinin	0,46±0,08	0,51±0,13	0,217
1. yıl eGFR	128,7±23,58	118,1±40,74	0,201
1. yıl SKB indeksi	0,87±0,09	0,83±0,07	0,324
1. yıl DKB indeksi	0,93±0,16	0,84±0,13	0,234
1. yıl proteinüri	0,21±0,1	0,46±0,25	0,001
Son Kreatinin	0,61±0,1	0,58±0,15	0,561
Son-eGFR	122,77±14,51	120,45±27,33	0,642
Son SKB indeksi	0,84±0,07	0,84±0,07	0,714
Son DKB indeksi	0,82±0,09	0,81±0,11	0,855
Son proteinüri	0,18±0,07	0,58±0,41	<0,001

4.5. İZLEMDE KRONİK BÖBREK HASARI SAPTANAN HASTALAR İLE NORMAL OLAN HASTALARIN BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI



Şekil 4.4: Kronik böbrek hasarı saptanan hastaların bulgulara göre dağılımı

Bu çalışmada belirlenen tanımlamaya göre son kontrolde 14 hastada proteinüri, 1 hastada hipertansiyon ve 1 hastada eGFR'de düşüklük saptandı. 1 hastada proteinüriye hipertansiyon, 1 diğer hastada da proteinüriye eGFR düşüklüğü eşlik ediyordu. Buna göre ilk tanıdan ortalama 67,82±33,93 ay sonra 14 (%37,8) hastada kronik böbrek hasarı bulguları belirlendi (Şekil 4.4).

Kronik böbrek hasarı olan grubun antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında normal gruba göre tanı yaşlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük olduğu saptandı (p=0,015). Kronik böbrek hasarı olan hastaların akut dönemde hastalık ciddiyet skoru 3,93±1,59 iken normal grubun skoru 1,70±0,93 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001). Yaşa bağımlı olarak hem ağırlık hem boy değerleri de düşük olmasına rağmen kronik böbrek hasarı grubundaki hastaların boy SDS'leri de anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,019). Veriler Tablo 4.12'de özetlenmiştir.

Tablo 4.12: İzlemede kronik böbrek hasarı bulguları gösteren hastalar ile normal bulgulara sahip hastaların antropometrik değerlerinin karşılaştırılması

	KBH Yok	KBH Var	P
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yatıştaki yaşı	4,38±3,69	3,07±4,02	0,015
Hastalık Ciddiyet Skoru	1,70±0,93	3,93±1,59	<0,001
Diyaliz Süresi (gün)	9,30±6,67	16,67±8,75	0,037
Boy (cm)	104,8±23,23	90,57±26,74	0,002
Boy SDS	0,7±1,96	-0,36±1,11	0,019
Ağırlık (kg)	17,73±9,45	16,4±15,59	0,014
Ağırlık SDS	-0,3±1,54	-0,1±0,84	0,790
VKİ (kg/cm ²)	15,2±2,28	18,47±5,18	0,016
VKİ SDS	-1,2±2,39	-0,03±0,83	0,074

Kronik böbrek hasarı bulguları gösteren hastalar ile normal bulgulara sahip hastaların ilk tanı anındaki laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında kronik böbrek hasarı olanlarda ilk tanı anında da istatistiksel olarak böbrek işlevlerinin daha bozuk olduğu saptanmıştır (Tablo 4.13). Böbrek bulgularının yanı sıra kronik böbrek hasarı olanlarda CRP, ALT, AST değerlerinin daha yüksek (sırasıyla p=0,008, p=0,013 ve

Bulgular

p=0,045), C3 ve C4 değerlerinin ise daha düşük olduğu (p=0,003 ve P=0,040) saptanmıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Kronik böbrek hasarı bulguları gösteren hastalar ile normal bulgulara sahip hastaların ilk tanı anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	KBH Yok	KBH Var	P
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
eGFR (ml/dk/1.73m ²)	35,5±25,7	20,04±23,9	0,036
Kreatinin (mg/dL)	3,0±2,6	4,8±2,8	0,065
Üre (mg/dL)	149,1±83,7	187,4±82,8	0,097
Ürik Asit (mg/dL)	8,9±2,6	13,8±5,7	0,004
Lökosit (10 ³ /uL)	11707,0±3997,3	20135,7±11360,2	0,006
Hemoglobin (g/dL)	8,±2,1	7,7±2,2	0,876
Trombosit (10 ³ /uL)	79,3±82,8	81,4±39,8	0,159
Albümin (g/L)	2,9±,3	2,8±,4	0,369
CRP (mg/dL)	1,7±1,9	4,8±4,1	0,008
LDH (IU/L)	1854,6±756,7	2325,0±611,2	0,056
ALT (IU/L)	43,3±33,6	122,1±109,5	0,013
AST (IU/L)	71,6±27,3	125,4±88,9	0,045
C3 (mg/dL)	109,2±26,3	80,2±17,5	0,003
C4 (mg/dL)	21,4±8,28	14,5±6,1	0,040

Takiplerinde kronik böbrek hasarı bulguları gösteren hastalar ile normal bulgulara sahip hastaların ilk tanı anındaki kliniklerine göre karşılaştırılması Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Takiplerinde KBH olan hastalarda ilk tanı anında anürik olma oranı KBH olmayan hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p=0,008). Takiplerinde KBH olan hastaların %100'ünde 1.yıl takiplerinde proteinüri mevcuttu ve bu oran takipte KBH olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001). Son kontrolde anti hipertansif kullanan hasta oranı da takiplerinde KBH olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 4.14: Kronik böbrek hasarı bulguları gösteren hastalar ile normal bulgulara sahip hastaların ilk tanı anındaki kliniklerine göre karşılaştırılması

		KBH		p
		Yok	Var	
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Erkek	11 (47,83)	4 (28,57)	0,247
	Kız	12 (52,17)	10 (71,43)	
İlaç kullanımı	Yok	20 (86,96)	12 (85,71)	0,915
	Var	3 (13,04)	2 (14,29)	
Böbrek dışı tutulum	Yok	21 (91,30)	8 (57,14)	0,008
	Nörolojik	0 (0,00)	5 (35,71)	
	Diğer	2 (8,70)	1 (7,14)	
Kanlı ishal	Yok	12 (52,17)	6 (42,86)	0,582
	Var	11 (47,83)	8 (57,14)	
İdrar çıkışı	Normal	10 (43,48)	2 (14,29)	0,008
	Oligürik	7 (30,43)	1 (7,14)	
	Anürik	6 (26,09)	11 (78,57)	
Hipertansiyon	Yok	11 (47,83)	4 (28,57)	0,247
	Var	12 (52,17)	10 (71,43)	
Proteinüri	Yok	2 (8,70)	0 (0,00)	0,257
	Var	21 (91,30)	14 (100,00)	
1. yıl Proteinüri	Yok	17 (73,91)	0 (0,00)	<0,001
	Var	6 (26,09)	14 (100,00)	
Son Kontrolde Proteinüri	Yok	23 (100,00)	0 (0,00)	<0,001
	Var	0 (0,00)	14 (100,00)	
Son Kontrolde Hipertansif Kullanımı	AntiYok	23 (100,00)	8 (57,14)	<0,001
	Var	0 (0,00)	6 (42,86)	

TARTIŞMA ve SONUÇ

Hemolitik üremik sendrom, çocukluk çağında akut böbrek hasarının en önemli nedenleri arasındadır. Çocuklarda hastalık %90'a ulaşan oranlarda genellikle kanlı bir ishal atağını takiben ortaya çıkar. Shiga toksin üreten *Escherichia coli* suşları başlıca enfeksiyon kaynağı olduğundan yeni terminolojide ishal sonrası gelişen HÜS olgularına tipik veya diyare pozitif yerine STEC-HÜS tanımlaması önerilmektedir. Akut hastalık döneminde organ tutulumlarına bağlı mortalite oranları diyaliz öncesi 1970'li yıllarda özellikle anürik hastalarda %70'in üzerindeyken, temel olarak sıvı elektrolit dengesinin desteklenmesine yönelik tedavi gereken hastalarda diyaliz uygulamalarının eklenmesi ile 1980 yıllardan itibaren hızla %5 ve altına düşmüştür.

Bununla birlikte akut hastalık döneminde mortalitenin belirleyicileri hakkındaki bilgiler tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Oakes ve ark. [97] 1970-2003 yılları arasında kayıtları incelediklerinde 358 diyare ilişkili HÜS olgusundan primer hastalığa bağlı 12 (%3,4) hastanın kaybedildiğini belirlemişler. Ölümün 8'i nörolojik tutulumla bağlantılı olarak konjestif kalp yetersizliği, pulmoner hemoraji ve hiperkalemi diğer ölüm nedenleri olarak saptanmış. Yüksek lökosit ($>20 \times 10^9/L$) ve hematokrit ($>\%23$) düzeyleri bağımsız belirleyiciler olarak saptanmış ve 12 hastanın 7'sinde bunlar ile birlikte letarji, oligüri ve dehidratasyon olduğu belirlenmiştir. Bizim servimizde 2011 epidemisinde merkezimize başvuran hastalar arasında 1 kız hastayı oligürisi düzeldikten sonra geç dönemde aniden başlayan konvülsiyon atakları ve pulmoner hemoraji ile kaybetmiştik. Bizim hastamızda da bu çalışmada belirtilen mortalite için saptanan belirleyicilerin tamamı mevcuttu. Hastamıza uygulanan plazmaferez

tedavisiyle kısa süreli iyilik hali gözlenmiş ancak hasta tekrarlayan intra alveoler hemoraji sonucu kaybedilmişti.

Günümüzde dünyanın gelişmiş bölgelerinde diyare ilişkili HÜS olgularında akut dönemde ölüm oranları, hem erken tanı hem de ileri destek tedavilerinin hızlı ve etkin sunulabilmesi ile nadir çoklu organ tutulumlarının olduğu kötücül olgular ile sınırlı kalmaktadır. Bu hastaların böylece çok büyük bir bölümü tam iyileşme ile taburcu edilebilmektedir. Ancak yapılan uzun süreli klinik izlem sonuçları hastaların kayda değer bir bölümünde böbreklerinde hasarlanma belirtilerinin ortaya çıkabildiğini göstermektedir [20, 94, 96, 99, 100, 102, 104, 110-118].

Günümüzde uzun dönemde kalıcı renal hasarlanma açısından hangi hastaların risk altında olduğunun belirlenmesi, araştırmacıların temel odak noktası haline gelmiştir. Uzun dönemde renal sekel gelişimi (GFR düşüklüğü, proteinüri veya hipertansiyon varlığı) açısından en önemli belirleyicinin akut hastalık dönemindeki böbrek tutulumunun şiddeti olduğu bilinmektedir [99]. Bunun da en önemli ölçütü oligoanüridir [110, 113, 115, 116]. Son zamanlarda Oakes ve ark. [102] anürinin oligüriye göre daha güçlü bir risk belirleyici olduğunu ve 10 günü aşan anüri süresinin uzun dönemde renal hasar gelişiminin belirlenmesinde en güçlü risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Akut dönemde diyaliz gerekliliği, histopatolojik bulguların ağırlığı ve etkin renal kan akımında azalma olması da uzun dönem renal hasarlanma için bulunan kötü prognostik işaretlerdir [100, 112, 114, 116, 117]. Bizim çalışmamızda da diyaliz yapılan hastaların uzun dönemde izlemlerinde aşikar proteinürik oldukları ve renoprotektif ACEİ tedavisi aldıkları gözlenmektedir. Garg ve ark. [100] kısa ve uzun izlem sürelerine sahip 49 çalışmaya yer verdikleri meta analizlerinde 28 günden fazla diyaliz gereken hastalarda uzun dönemde renal hasarlanmanın kaçınılmaz olduğu sonucuna vardılar. Bizim 4 haftadan fazla diyaliz gereken 3 hastamızdan hepsinin proteinürisi baştan itibaren mevcuttu ve birisinin de GFR düzeyi 90 ml/dk/1,73m²'nin altında kaldı. Diğer yandan akut dönemde hipertansiyon ve proteinürinin olmasının uzun dönem sonuçları üzerine bağımsız bir etkisi yoktu.

Akut hastalık döneminde böbrek tutulumunun şiddeti ile ilgili bulguların yanı sıra diğer organ tutulumları ve laboratuvar bulgularının etkisi de birçok çalışmada incelenmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Akut hastalık

döneminde mortalite üzerine ciddi etkisi olduğu görülen santral sinir sistemi tutulumunun ve diğer organ tutulumlarının tek başına prognostik değerleri tartışmalıdır. Gerber ve ark.'nın [69] nörolojik tutulumun, Rosales ve ark.'nın [114] kanlı diyare, Lopez ve ark.'nın [50] ciddi kolit ve prolapsus varlığının kötü prognostik faktör olarak öne sürdükleri bulgular diğer çalışmalar ile teyit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da böbrek dışı organ tutulumunun uzun dönem risk faktörü olarak etkinliği gösterilememiştir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda diyaliz yapılan hastalarda yapılmayanlar ile karşılaştırıldığında tanı anında anlamlı olarak lökosit, LDH, ALT, AST, CRP düzeyleri yüksek iken hemoglobin, albümin ve C4 değerleri düşük bulundu. Daha önce Walters ve ark. [119] yüksek polimorf nüveli lökositlerin kötücül prognostik önemini vurgulamış, daha sonra Siegler ve ark. [120] ile Gerber ve ark.'da [69] beyaz küre sayısındaki yüksekliğin akut ve kronik dönem sonuçlarını üzerine kötü etkileri olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte bu bulgu diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır [104, 116]. Ayrıca bazı çalışmalarda bizim bulgumuzun tersine yüksek hemoglobin değerlerinin başlangıçtaki dehidratasyonun işareti olarak renal kan akımında azalma ile trombüs oluşumu tetikleyen ve akut hastalık dönemi için kötü risk faktörü olduğu öne sürülmüştür [76, 118]. Bizim çalışmamızda ve diğer bazı çalışmalarda bu bulgular teyit edilememiştir [121, 122].

Diğer yandan bizim çalışmamızda ALT'nin daha yüksek, albüminin daha düşük olması diğer organ tutulumlarının aksine karaciğer tutulumunun akut hastalık döneminde ciddi hastalık varlığı için belirleyici olabileceğini düşündürdü. Ninchoji ve ark. [98] akut hastalık döneminde diyaliz yapılan ve yapılmayan hastaların laboratuvar bulgularını karşılaştırdıklarında bizimle hemen hemen aynı sonuçları buldular. Ancak bu bulgular literatürde bulunan diğer çalışmalar ile desteklenmediğinden dikkatle yorumlanması gerekmektedir. Bu çalışmada akut hastalık döneminde dikkat çeken diğer bir bulgu C Reaktif Protein düzeylerinin diyaliz gereken hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır. *E. coli* tarafından üretilen shiga toksinler dolaşıma katılınca tüm vücutta endotel yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Bu bağlanma sonucu sitotoksik, proinflamatuvar ve protrombotik yanıtlar gelişir. Endotel hücresi ölürken, trombositlerde aktivasyon ve birikim ile sitokin salınımı ve kapiller

alanda mikrotrombüs oluşumu görülür [55-57]. Ninhoji ve ark. [98] ciddi hastalık seyrine sahip hastalarda prodromal ishal dönemi ile klinik hastalık arasında geçen sürenin daha kısa olduğunu gösterdiler. Dolaşıma geçen shiga toksinler proinflamatuvar yolakları indükler. Daha yüksek toksin ve sitokin düzeyleri daha ciddi klinik seyir ile ilişkili olduğu *Enterohemorajik E. coli*'ye bağlı HÜS hastalarında daha önce gösterilmiştir [123]. Bizim çalışmamızda da hem başlangıçta hem de akut hastalığın seyri sırasında daha derinleşen CRP düzeylerindeki fark diyaliz yapılan hastalarda daha yüksek toksin varlığı ve bunun yarattığı sistemik inflamatuvar yanıtın olduğunu düşündürmektedir.

Akut dönemde hastalığın ciddiyeti ve renal kapiller alanda görülen hasarın şiddeti geç dönemde oluşacak sekel bulguları için belirleyicidir [100, 124]. Ciddi akut hastalık seyrinde veya kronik dönemde kalıcı sekel gelişimi açısından risk faktörlerinin incelendiği çalışmalarda bulunan kriterler ile oluşturulan bir hastalık ciddiyet skorlaması Kreuzer ve ark. [125] tarafından tasarlanmıştır. Pollack ve ark. [109] tarafından geliştirilen genel 'Pediatric Risk of Mortality' (PRISM) prensipleri ile geliştirdikleri HÜS ciddiyet skorlamasında araştırmacılar böbrek (diyaliz gerekliliği, oligoanüri, serum üre düzeyi) ve böbrek dışı organ tutulum belirteçlerinin yanı sıra lökositoz ve yüksek CRP varlığını kötü risk faktörü olarak kullanmışlardır. Hastalarımızı bu altı kriter üzerinden skorlayarak tekrar değerlendirdiğimizde diyaliz açısından yapılan karşılaştırmanın tersine hemoglobin düzeylerindeki farklılığın kaybolduğunu, ancak trombosit düzeyinin akut hastalık dönemini daha ciddi geçiren hastalarda daha yüksek olduğunu gözlemledik. Lökosit, LDH, albümin, ALT, C3 ve C4 düzeyleri aynı şekilde ciddi hastalık geçirenlerde hafif geçirenlere göre anlamlı olarak farklı idi. Hastalık ciddiyet skorlamasında dikkati çeken en önemli bulgumuz ciddi hastalık bulgusu olanlarda Kompleman 3 değerlerinin daha düşük olması idi. Çocuklarda HÜS tablosuna yol açan en önemli gruplardan birisi de STEC-HÜS'ten sonra en sık görülen alternatif kompleman yolağındaki kalıtsal bozuklukların yol açtığı bozukluklardır. Daha önceki tanımlamalarda diyare negatif veya atipik HÜS olarak tanımlanan olguların büyük çoğunluğunda neden kompleman sistemindeki bozukluklar olup, her zaman olmasa da Kompleman 3 düzeylerindeki düşüklükler şiddetle bu grup hastalıkları düşündürür. Bununla birlikte

ishal sonrası gelişen STEC-HÜS olgularının bir kısmında da akut hastalık döneminde C3 düzeylerinde düşüklük görülebilmektedir. Vaterodt ve ark. [126] STEC-HÜS'ü hastaların %19'unda akut dönemde C3 düşüklüğü olabildiğini göstermişlerdir. Yapılan çalışmalar STEC-HÜS'ü hastaların serum ve plazmalarında kompleman aktivasyon ürünlerinin varlığını göstermiştir. *Enterohemorajik E. coli*'nin en önemli virülans faktörlerinden birisi de shiga toksin 2 (stx2)'dir. Deneysel çalışmalar shiga toksin 2'nin böbrek üzerine yaptığı doğrudan toksik etkinin yanı sıra alternatif kompleman yolağı üzerine de etkileri olduğunu göstermektedir. Shiga toksin 2 bu etkisiyle bir yandan alternan kompleman yolağını aktive ederken bir yandan da düzenleyici proteinlerden faktör H'nin işlevlerini geciktirdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [62]. Çalışmamızda ciddi hastalık geçirenlerde inflamasyon bulguları ile birlikte kompleman 3 düzeylerinin daha düşük olması virülan toksinlerin sistemik etkilerini açıklayan bu hipotezi kuvvetle desteklemektedir. Dahası 5,5 yıllık bir izlem süresinden sonra kronik renal hasar gelişen hastalarda akut dönemde CRP'lerin yüksek olduğu C3'lerinin düşük olduğu gözlenmektedir. Bu bulgu akut dönemde CRP yüksekliği ve C3 düşüklüğü saptanmasının gelecekte oluşacak renal hasar açısından önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Akut dönemde oluşan glomerüler hasar ve endotelial disfonksiyon geç dönemdeki sekellerin gelişimine katkıda bulunur [99, 114, 124]. Kreuzer ve ark. [125] henüz GFR'si normal, hipertansiyon ve diğer makrovasküler belirteçleri gelişmemiş hastalarda bile endotel disfonksiyon bulgularının geliştiğini göstermişlerdir. Çocuklarda yeterli bir süre sonra bu bozukluklarında gözlenmeye başlayabileceği öngörülebilir. Endotel disfonksiyonunun ilk belirteci albüminüridir ve Kreuzer ve ark. endotel disfonksiyonu olan grupta albüminürinin arttığı göstermişlerdir [125]. Bizim ortalama 5,5 yıllık bir süreçten sonra hastalarımızın çoğunda kronik böbrek hasarı olarak proteinüriyi gösterdik. Bir hastamızda baştan beri eGFR düşüklüğü ve kan basıncı yüksekliği varken diğer hastalarımızın hepsinde proteinüri tespit ettik. Yapılan analizlerde ortalama 5 yıllık bir izlem sonrası hastaların %5-15'inde kan basıncı yüksekliği saptanmıştır [99]. Diğer yandan Garg ve ark.'nın yaptığı prospektif bir analizde [127] ortalama 5 yıldan sonra proteinüri sıklığı %20 olarak tespit edilmiştir.

Retrospektif analizlerde ise bu oran %20-40 arasında bulunmaktadır [99, 100]. Bizim çalışmamızda proteinürik hasta oranı %38 olarak bulundu. Hastalarımızın akut dönemde 22 tanesine diyaliz gerekliliği olmuştur. Bu bulgular, akut dönemde yüksek oranda ciddi hastalık kategorisine giren hastalarımızın oluşu, virülen suşlar ile sistemik enflamasyon, yaygın glomerüler hasar ve şiddetli endotel disfonksiyonu olan bir kohortumuzun olduğunu düşündürmektedir. Son kontrolde hipertansif hasta oranımızın şaşırtıcı şekilde düşük olmasını ise yüksek oranda proteinüri saptanan hastalarımızda renoprotektif ve antiproteinürik nedenler ile ACEİ tedavisi almasına bağlı olarak olası hipertansif hastaların maskelenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Uzun dönem izlemde yüksek sayılabilecek oranda proteinüri saptanmış olması görece akut dönemde tam iyileşme oranları yüksek görünse de uzun dönem izlemin neden çok önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Didalier ve ark. [111] 98 hastalık bir kohortun 1. yılda ve yaklaşık 9. yıldaki proteinüri oranları karşılaştırdıklarında 1. yılda normal bulunan bir grup hastada daha sonra proteinüri ve renal sekelin diğer bulgularının ortaya çıkabildiğini göstermişlerdir. Böylece 1 yıllık izlemin gelecekte renal sekel gelişimi için prediktif değerinin zayıf olduğu, uzun dönem izlemin gerekliliği vurgulanmıştır.

Çalışmamızda kronik renal sekel gelişen hastaların karşılaştırmasında akut dönemdeki diyaliz gerekliliği veya hastalık ciddiyetine göre yapılan karşılaştırmalarda elde edemediğimiz diğer önemli bir bulgu da hastalık anındaki yaş bulgusudur. İlginç olarak kronik renal sekel gelişen hastaların akut dönemde normal gruba göre daha düşük tanı yaşına sahip olduklarını saptadık. Garg ve ark.'nın [100] yapmış oldukları geniş meta analiz çalışmasında kronik renal hastalık gelişimi ile tanı anındaki yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olup Kreuzer ve ark. [125] albüminüri ve endotel disfonksiyonu bulguları gösteren hastaların bizim sonuçlarımıza benzer şekilde tanı anında daha küçük yaşlarda olduğunu belirlemişlerdir. Garg ve ark.'nın [100] çalışmasında dahil edilen serilerin önemli bir kısmında izlem süresi sekel gelişimini tanılandıramayacak kadar kısa sürelidir.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLIKLARI

Bizim çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilecek çeşitli kısıtlamalar mevcuttu. Öncelikle çalışmanın kesitsel analiz yöntemi ile yapılmış olması prospektif bir çalışma tasarımına göre sonuçların analizini etkilemektedir. Diğer yandan hasta sayısının görece az olması kesin sonuçlara ulaşmamızı engellemektedir. Yine tüm hasta verilerinin olmayışı, bazı ölçütler için kısıtlı verilere sahip olunması karşılaştırma yapmak için çalışmanın gücünü azaltmaktadır.

Sonuç olarak diyare ilişkili HÜS olgularında akut dönemde düzelme yüz güldürücü olsa da izlemlerde kalıcı renal hasarlanma bulguları ortaya çıkabilmektedir. Akut dönemde oligoanüri, diyaliz gerekliliği, böbrek dışı bulguların eşlik ettiği ve sistemik enflamasyon bulgularının eşlik ettiği ciddi klinik seyirli hasta grubunda uzun dönemde kalıcı renal hasar görülme riski fazladır. Bu tür bulgular silik başlayabileceğinden ve başlangıçta tam düzelme görülmüş olsa bile takiplerde çıkabileceğinden yıllarca izlem yapılması gereklidir.

Diyare ilişkili HÜS için büyük hasta serileri ile prospektif uzun süreli izlemlerin yapıldığı çalışmalar kronik hasar gelişimi açısından risk faktörlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı olacaktır.

5.2. SONUÇ

1. HÜS'lü hastalarda akut hastalık döneminde tam iyileşme bulguları görülse bile uzun dönemde kronik renal hasar bulguları ortaya çıkabilir.
2. Kronik renal hasar gelişimi için tanı anında yaşı küçük olması kalıcı hasarlanma için riski artırmaktadır.
3. Uzun dönemde kalıcı renal hasar gelişimi açısından başta oligoanüri ve diyaliz gerekliliği olmak üzere lökositoz, CRP yüksekliği ve C3 düşüklüğü gibi ciddi hastalık bulgularının varlığı önemli kötü risk faktörleridir.
4. Kalıcı renal hasar gelişimini işaret eden ilk bulgu proteinüridir ve yakından izlenmelidir.

5. Renal sekel bulgularının saptanması için uzun yıllar izlem gerekli olup kısa süreli izlem sonuçları komplikasyon gelişimi için belirleyici olmayabilir.



Kaynaklar

1. Noris, M. ve Remuzzi, G. (2005). Hemolytic Uremic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(4), 1035-1050.
2. Tarr, P. I., Gordon, C. A., ve Chandler, W. L. (2005). Shiga-Toxin-Producing Escherichia Coli and Haemolytic Uraemic Syndrome. *The Lancet*, 365(9464), 1073-1086.
3. Canpolat, N. (2015). Hemolytic Uremic Syndrome. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 50(2), 73.
4. Zheng, X. L. ve Sadler, J. E. (2008) Pathogenesis of Thrombotic Microangiopathies. *Annu. Rev. Pathmechdis. Mech. Dis.*, 3, 249-277.
5. Holtz, L. R., Tarr, P. I., Calderwood, S. B., Bloom, A. ve Kaplan, S. L. (2019). Shiga toxin-producing Escherichia coli: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Uptodate [Internet]*.
6. Gasser, C., Gautier, E., Steck, A., Siebenmann, RE. ve Oechslin, R. (1955). Hemolytic-Uremic Syndrome: Bilateral Necrosis of the Renal Cortex in Acute Acquired Hemolytic Anemia. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 85(38-39), 905.
7. Picard, C., Burtey, S., Bornet, C., Curti, C., Montana, M. ve Vanelle, P. (2015). Pathophysiology and Treatment of Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pathologie Biologie*, 63(3), 136-143.
8. Behrmann, R. E., Kliegman, R. M. ve Jenson, H. B. (2000). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders.
9. Rosove, M. H. (2014). Thrombotic Microangiopathies. *In Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 43(6), 797-805.
10. Ruggenti, P., Noris, M. ve Remuzzi, G. (2001). Thrombotic Microangiopathy, Hemolytic Uremic Syndrome, and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Kidney International*, 60(3), 831-846.

11. Loirat, C., Fakhouri, F., Ariceta, G., Besbas, N., Bitzan, M., ... Frémeaux-Bacchi, V. (2016). An International Consensus Approach to the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Pediatric Nephrology*, 31(1), 15-39.
12. Niaudet, P., Boyer, O. G., Mattoo, T. ve Kim, M. (2019). Treatment and Prognosis of Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli (STEC) Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) in Children. *Uptodate [Internet]*.
13. Khalid, M. ve Andreoli, S. (2018). Extrarenal Manifestations of the Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli (STEC HUS). *Pediatric Nephrology*, 34(12), 2495-2507.
14. Majowicz, S. E., Scallan, E., Jones-Bitton, A., Sargeant, J. M., Stapleton, J., ... Kirk, M. D. (2014). Global Incidence of Human Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli Infections and Deaths: A Systematic Review and Knowledge Synthesis. *Foodborne Pathogens and Disease*, 11(6), 447-455.
15. Tack, D. M., Marder, E. P., Griffin, P. M., Cieslak, P. R., Dunn, J., ... Geissler, A. L. (2019). Preliminary Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted Commonly Through Food—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 US Sites, 2015–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(16), 369-373.
16. Marder, E. P., Griffin, P. M., Cieslak, P. R., Dunn, J., Hurt, S., ... Geissler, A. L. (2018). Preliminary Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted Commonly Through Food—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 US Sites, 2006–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(11), 324-328.
17. Gould, L. H., Mody, R. K., Ong, K. L., Clogher, P., Cronquist, A. B., ... Griffin, P. M. (2013). Increased Recognition of Non-O157 Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli Infections in the United States During 2000–2010: Epidemiologic Features and Comparison with E. Coli O157 Infections. *Foodborne Pathogens and Disease*, 10(5), 453-460.

18. Bertholet-Thomas, A., Ranchin, B., King, L. A., Bacchetta, J., Belot, A., ... Cochat, P. (2011). Syndrome Hémolytique et Urémique Post-Diarrhéique: Quand y Penser? Quel Suivi?. *Archives de Pédiatrie*, 18(7), 823-830.
19. Schifferli, A., von Vigier, R. O., Fontana, M., Spartà, G., Schmid, H., ... Rudin, C. (2010). Hemolytic-Uremic Syndrome in Switzerland: A Nationwide Surveillance 1997–2003. *European Journal of Pediatrics*, 169(5), 591-598.
20. Loos, S., Aulbert, W., Hoppe, B., Ahlenstiel-Grunow, T., Kranz, B., ... Kemper, M. J. (2017). Intermediate Follow-Up of Pediatric Patients with Hemolytic Uremic Syndrome During the 2011 Outbreak Caused by E. Coli O104: H4. *Clinical Infectious Diseases*, 64(12), 1637-1643.
21. Noris, M. ve Remuzzi, G. (2009). Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 361(17), 1676-1687.
22. Rivas, M., Chinen, I., Miliwebsky, E. ve Masana, M. (2015). Risk Factors for Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli-Associated Human Diseases. In Enterohemorrhagic Escherichia Coli and Other Shiga Toxin-Producing E. Coli. *American Society Of Microbiology*, 18, 381-402.
23. Salvadori, M. ve Bertoni, E. (2013). Update on Hemolytic Uremic Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Recommendations. *World Journal of Nephrology*, 2(3), 56.
24. Boyd, B. ve Lingwood, C. (1989). Verotoxin Receptor Glycolipid in Human Renal Tissue. *Nephron*, 51(2), 207-210.
25. de Souza, R. L., Carvalhaes, J. T. A., Nishimura, L. S., de Andrade, M. C. ve Guth, B. E. C. (2011). Suppl 1: Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric Intensive Care Units in São Paulo, Brazil. *The Open Microbiology Journal*, 5, 76.
26. Banatvala, N., Griffin, P. M., Greene, K. D., Barrett, T. J., Bibb, W. F., ... Wells, J. G. (2001). The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: Microbiologic, Serologic, Clinical, and Epidemiologic Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(7), 1063-1070.

27. Mody, R. K., Luna-Gierke, R. E., Jones, T. F., Comstock, N., Hurd, S., ... Talkington, D. (2012). Infections in Pediatric Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome: Factors Associated with Identifying Shiga Toxin–Producing Escherichia Coli. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 166(10), 902-909.
28. Fakhouri, F., Zuber, J., Frémeaux-Bacchi, V. ve Loirat, C. (2017). Haemolytic Uraemic Syndrome. *The Lancet*, 390(10095), 681-696.
29. Buchholz, U., Bernard, H., Werber, D., Böhmer, M. M., Renschmidt, C., ... Ehlers, J. (2011). German Outbreak of Escherichia Coli O104: H4 Associated With Sprouts. *New England Journal of Medicine*, 365(19), 1763-1770.
30. Frank, C., Werber, D., Cramer, J. P., Askar, M., Faber, M., ... Wadl, M. (2011). Epidemic Profile of Shiga-Toxin–Producing Escherichia Coli O104: H4 Outbreak in Germany. *New England Journal of Medicine*, 365(19), 1771-1780.
31. Ruggerenti, P., ve Remuzzi, G. (2011). A German Outbreak of Haemolytic Uraemic Syndrome. *The Lancet*, 378(9796), 1057-1058.
32. Elliott, E. J., Robins-Browne, R. M., O'Loughlin, E. V., Bennett-Wood, V., Bourke, J., ... Redmond, D. (2001). Nationwide Study of Haemolytic Uraemic Syndrome: Clinical, Microbiological, and Epidemiological Features. *Archives of Disease in Childhood*, 85(2), 125-131.
33. Thorpe, C. M. (2004). Shiga Toxin—Producing Escherichia Coli Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 38(9), 1298-1303.
34. Tozzi, A. E., Caprioli, A., Minelli, F., Gianviti, A., De Petris, L., ... Rizzoni, G. (2003). Shiga Toxin–Producing Escherichia Coli Infections Associated with Hemolytic Uremic Syndrome, Italy, 1988–2000. *Emerging Infectious Diseases*, 9(1), 106.
35. Bhimma, R., Rollins, N. C., Coovadia, H. M. ve Adhikari, M. (1997). Post-Dysenteric Hemolytic Uremic Syndrome in Children During an Epidemic of Shigella Dysentery in Kwazulu/Natal. *Pediatric Nephrology*, 11(5), 560-564.

36. Date, A., Raghupathy, P., Jadhav, M., Pereira, S. M. ve Shastry, J. C. M. (1982). Outcome of the Haemolytic-Uraemic Syndrome Complicating Bacillary Dysentery. *Annals of Tropical Paediatrics*, 2(1), 1-6.
37. Morduchowicz, G., Huminer, D., Siegman-Igra, Y., Drucker, M., Block, C. S. ve Pitlik, S. D. (1987). Shigella Bacteremia in Adults: A Report of Five Cases and Review of the Literature. *Archives of Internal Medicine*, 147(11), 2034-2037.
38. Bell, B. P., Goldoft, M., Griffin, P. M., Davis, M. A., Gordon, D. C., ... Baron, R. (1994). A Multistate Outbreak of Escherichia Coli O157: H7—Associated Bloody Diarrhea and Hemolytic Uremic Syndrome from Hamburgers: The Washington Experience. *Jama*, 272(17), 1349-1353.
39. Ulinski, T., Lervat, C., Ranchin, B., Gillet, Y., Floret, D. ve Cochat, P. (2005). Neonatal Hemolytic Uremic Syndrome After Mother-To-Child Transmission of Escherichia Coli O157. *Pediatric Nephrology*, 20(9), 1334-1335.
40. Vaillant, V., Espié, E., de Valk, H., Durr, U., Barataud, D., ... Desenclos, J. C. (2009). Undercooked Ground Beef and Person-to-Person Transmission as Major Risk Factors for Sporadic Hemolytic Uremic Syndrome Related to Shiga-Toxin Producing Escherichia Coli Infections in Children in France. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(7), 650-653.
41. Noris, M., Mescia, F. ve Remuzzi, G. (2012). STEC-HUS, Atypical HUS and TTP are All Diseases of Complement Activation. *Nature Reviews Nephrology*, 8(11), 622.
42. Trachtman, H., Austin, C., Lewinski, M. ve Stahl, R. A. (2012). Renal and Neurological Involvement in Typical Shiga Toxin-Associated HUS. *Nature Reviews Nephrology*, 8(11), 658.
43. Mariani-Kurkdjian, P. ve Bingen, E. (2001). Hemolytic-Uremic Syndrome: Microbiological Aspects. *Archives de Pediatrie: Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie*, 8, 785-791.

44. Schüller, S. (2011). Shiga Toxin Interaction with Human Intestinal Epithelium. *Toxins*, 3(6), 626-639.
45. Keir, L. S., Marks, S. D. ve Kim, J. J. (2012). Shigatoxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Current Molecular Mechanisms and Future Therapies. *Drug Design, Development and Therapy*, 6, 195.
46. Zumbrun, S. D., Hanson, L., Sinclair, J. F., Freedy, J., Melton-Celsa, A. R., ... O'Brien, A. D. (2010). Human Intestinal Tissue and Cultured Colonic Cells Contain Globotriaosylceramide Synthase mRNA and The Alternate Shiga Toxin Receptor Globotetraosylceramide. *Infection and Immunity*, 78(11), 4488-4499.
47. Besbas, N., Karpman, D., Landau, D., Loirat, C., Proesmans, W., ... Zimmerhackl, L. B. (2006). A Classification of Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Related Disorders. *Kidney International*, 70(3), 423-431.
48. Kleanthous, H., Smith, H. R., Scotland, S. M., Gross, R. J., Rowe, B., ... Milford, D. V. (1990). Haemolytic Uraemic Syndromes in the British Isles, 1985-8: Association with Verocytotoxin Producing Escherichia Coli. Part 2: Microbiological Aspects. *Archives of Disease in Childhood*, 65(7), 722-727.
49. Milford, D. V., Taylor, C. M., Guttridge, B., Hall, S. M., Rowe, B. ve Kleanthous, H. (1990). Haemolytic Uraemic Syndromes in The British Isles 1985-8: Association with Verocytotoxin Producing Escherichia Coli. Part 1: Clinical and Epidemiological Aspects. *Archives of Disease in Childhood*, 65(7), 716-721.
50. López, E. L., Contrini, M. M., Glatstein, E., Ayala, S. G., Santoro, R., ... Katsuura, Y. (2012). An Epidemiologic Surveillance of Shiga-Like Toxin-Producing Escherichia Coli Infection in Argentinean Children: Risk Factors and Serum Shiga-Like Toxin 2 Values. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(1), 20-24.
51. Brigotti, M., Tazzari, P. L., Ravanelli, E., Carnicelli, D., Rocchi, L., ... Ferretti, A. V. (2011). Clinical Relevance of Shiga Toxin Concentrations in the Blood of Patients with Hemolytic Uremic Syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(6), 486-490.

52. te Loo, D. M., Monnens, L. A., van Der Velden, T. J., Vermeer, M. A., Preyers, F., ... van Hinsbergh, V. W. (2000). Binding and Transfer of Verocytotoxin by Polymorphonuclear Leukocytes in Hemolytic Uremic Syndrome. *Blood*, 95(11): 3396-3402.
53. Chaisri, U., Nagata, M., Kurazono, H., Horie, H., Tongtawe, P., ... Chaicumpa, W. (2001). Localization of Shiga Toxins of Enterohaemorrhagic Escherichia Coli in Kidneys of Paediatric and Geriatric Patients with Fatal Haemolytic Uraemic Syndrome. *Microbial Pathogenesis*, 31(2), 59-67.
54. Lingwood, C. A. (1994). Verotoxin-Binding in Human Renal Sections. *Nephron*, 66(1), 21-28.
55. Mele, C., Remuzzi, G. ve Noris, M. (2014). Hemolytic Uremic Syndrome. *In Seminars in Immunopathology*, 36(4), 399-420.
56. Nester, C. M. (2013). Multifaceted Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatrics. *Blood Purification*, 35(1-3), 86-92.
57. Scheiring, J., Rosales, A. ve Zimmerhackl, L. B. (2010). Clinical Practice. *European Journal of Pediatrics*, 169(1), 7-13.
58. Morigi, M., Galbusera, M., Gastoldi, S., Locatelli, M., Buelli, S., ... Rottoli, D. (2011). Alternative Pathway Activation of Complement by Shiga Toxin Promotes Exuberant C3a Formation That Triggers Microvascular Thrombosis. *The Journal of Immunology*, 187(1), 172-180.
59. Reier Jenssen, G., Vold, L., Hovland, E., Bangstad, H. J., Nygård, K., ... Jenssen, G. R. (2016). Clinical Features, Therapeutic Interventions and Long-Term Aspects of Hemolytic-Uremic Syndrome in Norwegian Children: A Nationwide Retrospective Study From 1999-2008. *BMC Infectious Diseases*, 16.
60. Zoja, C., Buelli, S. ve Morigi, M. (2010). Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Pathophysiology of Endothelial Dysfunction. *Pediatric Nephrology*, 25(11), 2231-2240.

61. Orth, D., Khan, A. B., Naim, A., Grif, K., Brockmeyer, J., ... Stoiber, H. (2009). Shiga Toxin Activates Complement and Binds Factor H: Evidence for an Active Role of Complement in Hemolytic Uremic Syndrome. *The Journal of Immunology*, 182(10), 6394-6400.
62. Orth, D. ve Würzner, R. (2010, September). Complement in Typical Hemolytic Uremic Syndrome. *In Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36(06), 620-624.
63. Van Why, S. K. ve Avner, E. D. (2011). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: Elsevier/Saunders.
64. Bell, B. P., Griffin, P. M., Lozano, P., Christie, D. L., Kobayashi, J. M. ve Tarr, P. I. (1997). Predictors of Hemolytic Uremic Syndrome in Children During a Large Outbreak of Escherichia Coli O157: H7 Infections. *Pediatrics*, 100(1), e12-e12.
65. Beatty, M. E., Griffin, P. M., Tulu, A. N. ve Olsen, S. J. (2004). Culturing Practices and Antibiotic Use in Children with Diarrhea. *Pediatrics*, 113(3), 628-629.
66. Slutsker, L., Ries, A. A., Greene, K. D., Wells, J. G., Hutwagner, L. ve Griffin, P. M. (1997). Escherichia Coli O157: H7 Diarrhea in the United States: Clinical and Epidemiologic Features. *Annals of Internal Medicine*, 126(7), 505-513.
67. McLaine, P. N., Rowe, P. C. ve Orrbine, E. (2009). Experiences with HUS in Canada: What Have We Learned About Childhood HUS in Canada?. *Kidney International*, 75, 25-28.
68. Fleisher, G. R. ve Duryea, T. K. (2017). Approach to Diarrhea in Children in Resource-Rich Countries. *UpToDate*, 2-150.
69. Gerber, A., Karch, H., Allerberger, F., Verweyen, H. M. ve Zimmerhackl, L. B. (2002). 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. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(4), 493-500.

70. Kielstein, J. T., Beutel, G., Fleig, S., Steinhoff, J., Meyer, T. N., ... Busch, V. (2012). 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. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(10), 3807-3815.
71. de Buys Roessingh, A. S., De Lagausie, P., Baudoin, V., Loirat, C. ve Aigrain, Y. (2007). Gastrointestinal Complications of Post-Diarrheal Hemolytic Uremic Syndrome. *European Journal of Pediatric Surgery*, 17(05), 328-334.
72. Askiti, V., Hendrickson, K., Fish, A. J., Braunlin, E. ve Sinaiko, A. R. (2004). Troponin I Levels in a Hemolytic Uremic Syndrome Patient with Severe Cardiac Failure. *Pediatric Nephrology*, 19(3), 345-348.
73. Walker, C. L. F., Applegate, J. A. ve Black, R. E. (2012). Haemolytic-Uraemic Syndrome as a Sequela of Diarrhoeal Disease. *Journal of Health, Population, and Nutrition*, 30(3), 257.
74. Ake, J. A., Jelacic, S., Ciol, M. A., Watkins, S. L., Murray, K. F., ... Tarr, P. I. (2005). Relative Nephroprotection During Escherichia Coli O157: H7 Infections: Association with Intravenous Volume Expansion. *Pediatrics*, 115(6), e673-e680.
75. Grisaru, S., Xie, J., Samuel, S., Hartling, L., Tarr, P. I., ... Freedman, S. B. (2017). Associations Between Hydration Status, Intravenous Fluid Administration, and Outcomes of Patients Infected With Shiga Toxin-Producing Escherichia coli: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 171(1), 68-76.
76. McKee, R. S., Schnadower, D., Tarr, P. I., Xie, J., Finkelstein, Y., ... Cruz, A. T. (2019). Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and Renal Failure in Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli Infected Children. *Clinical Infectious Diseases*.

77. Alconcher, L. F., Coccia, P. A., Suarez, A. D. C., Monteverde, M. L., y Gutiérrez, M. G. P., ... Estrella, P. (2018). Hyponatremia: A New Predictor of Mortality in Patients with Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, 33(10), 1791-1798.
78. Ardissino, G., Daccò, V., Testa, S., Civitillo, C. F., Tel, F., ... Paglialonga, F. (2015). Hemoconcentration: A Major Risk Factor for Neurological Involvement in Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, 30(2), 345-352.
79. Ardissino, G., Tel, F., Possenti, I., Testa, S., Consonni, D., ... Castorina, P. (2016). Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*, 137(1), e20152153.
80. Balestracci, A., Martin, S. M., Toledo, I., Alvarado, C. ve Wainsztein, R. E. (2012). Dehydration at Admission Increased the Need for Dialysis in Hemolytic Uremic Syndrome Children. *Pediatric Nephrology*, 27(8), 1407-1410.
81. Balestracci, A., Martin, S. M., Toledo, I., Alvarado, C. ve Wainsztein, R. E. (2014). Laboratory Predictors of Acute Dialysis in Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics International*, 56(2), 234-239.
82. Freedman, S. B., Xie, J., Neufeld, M. S., Hamilton, W. L., Hartling, L., ... Johnson, D. (2016). Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 62(10), 1251-1258.
83. Ikeda, K., Ida, O., Kimoto, K., Takatorige, T., Nakanishi, N. ve Tatara, K. (1999). Effect of Early Fosfomycin Treatment on Prevention of Hemolytic Uremic Syndrome Accompanying Escherichia Coli O157: H7 Infection. *Clinical Nephrology*, 52(6), 357-362.
84. Kakoullis, L., Papachristodoulou, E., Chra, P. ve Panos, G. (2019). Shiga Toxin-Induced Haemolytic Uraemic Syndrome and the Role of Antibiotics. *Journal of Infection*, 79(2), 75-94.

85. Tajiri, H., Nishi, J., Ushijima, K., Shimizu, T., Ishige, T., ... Brooks, S. (2015). A Role for Fosfomycin Treatment in Children for Prevention of Haemolytic-Uraemic Syndrome Accompanying Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli Infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(5), 586-589.
86. Cimolai, N., Morrison, B. J. ve Carter, J. E. (1992). Risk Factors for the Central Nervous System Manifestations of Gastroenteritis-Associated Hemolytic-Uremic Syndrome. *Pediatrics*, 90(4), 616-621.
87. Brandt, J. R., Fouser, L. S., Watkins, S. L., Zelikovic, I., Tarr, P. I., ... Avner, E. D. (1994). Escherichia Coli O157: H7-Associated Hemolytic-Uremic Syndrome After Ingestion of Contaminated Hamburgers. *The Journal of Pediatrics*, 125(4), 519-526.
88. Powell, H. R., Rotenberg, E., Williams, A. L. ve McCredie, D. A. (1974). Plasma Renin Activity in Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis and the Haemolytic-Uraemic Syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 49(10), 802-807.
89. Caletti, M. G., Lejarraga, H., Kelmansky, D. ve Missoni, M. (2004). Two Different Therapeutic Regimes in Patients with Sequelae of Hemolytic-Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, 19(10), 1148-1152.
90. Van Dyck, M. ve Proesmans, W. (2004). Renoprotection by ACE Inhibitors After Severe Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, 19(6), 688-690.
91. Lapeyraque, A. L., Malina, M., Fremeaux-Bacchi, V., Boppel, T., Kirschfink, M., ... Schaefer, F. (2011). Eculizumab in Severe Shiga-Toxin-Associated HUS. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2561-2563.
92. Pape, L., Hartmann, H., Bange, F. C., Suerbaum, S., Bueltmann, E. ve Ahlenstiel-Grunow, T. (2015). Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) with Neurological Involvement. *Medicine*, 94(24).
93. Siegler, R. L. (1994). Spectrum of Extrarenal Involvement in Postdiarrheal Hemolytic-Uremic Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 125(4), 511-518.

94. Fitzpatrick, M. M., Shah, V., Trompeter, R. S., Dillon, M. J. ve Barratt, T. M. (1991). Long Term Renal Outcome of Childhood Haemolytic Uraemic Syndrome. *Bmj*, 303(6801), 489-492.
95. Mody, R. K., Gu, W., Griffin, P. M., Jones, T. F., Rounds, J., ... Lathrop, S. (2015). Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome in United States Children: Clinical Spectrum and Predictors of in-Hospital Death. *The Journal of Pediatrics*, 166(4), 1022-1029.
96. Siegler, R. L., Milligan, M. K., Burningham, T. H., Christofferson, R. D., Chang, S. Y. ve Jorde, L. B. (1991). Long-Term Outcome and Prognostic Indicators in the Hemolytic-Uremic Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 118(2), 195-200.
97. Oakes, R. S., Siegler, R. L., McReynolds, M. A., Pysker, T. ve Pavia, A. T. (2006). Predictors of Fatality in Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*, 117(5), 1656-1662.
98. Ninchoji, T., Nozu, K., Nakanishi, K., Horinouchi, T., Fujimura, J., ... Morioka, I. (2017). Clinical Characteristics and Long-Term Outcome of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Single Center Experience. *Clinical and Experimental Nephrology*, 21(5), 889-894.
99. Spinale, J. M., Ruebner, R. L., Copelovitch, L. ve Kaplan, B. S. (2013). Long-Term Outcomes of Shiga Toxin Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, 28(11), 2097-2105.
100. Garg, A. X., Suri, R. S., Barrowman, N., Rehman, F., Matsell, D., ... Clark, W. F. (2003). Long-Term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Jama*, 290(10), 1360-1370.
101. Fitzpatrick, M. M., Shah, V., Trompeter, R. S., Dillon, M. J. ve Barratt, T. M. (1992). Interleukin-8 and Polymorphoneutrophil Leucocyte Activation in Hemolytic Uremic Syndrome of Childhood. *Kidney International*, 42(4), 951-956.
102. Oakes, R. S., Kirkham, J. K., Nelson, R. D. ve Siegler, R. L. (2008). Duration of Oliguria and Anuria as Predictors of Chronic Renal-Related Sequelae in Post-Diarrheal Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, 23(8), 1303.

103. Boyce, T. G., Swerdlow, D. L. ve Griffin, P. M. (1995). Escherichia Coli O157: H7 and the Hemolytic-Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 333(6), 364-368.
104. Spizzirri, F. D., Rahman, R. C., Bibiloni, N., Ruscasso, J. D. ve Amoreo, O. R. (1997). Childhood Hemolytic Uremic Syndrome in Argentina: Long-Term Follow-Up and Prognostic Features. *Pediatric Nephrology*, 11(2), 156-160.
105. Loirat, C. ve Niaudet, P. (2003). The Risk of Recurrence of Hemolytic Uremic Syndrome After Renal Transplantation in Children. *Pediatric Nephrology*, 18(11), 1095-1101.
106. Repetto, H. A. (1997). Epidemic Hemolytic-Uremic Syndrome in Children. *Kidney International*, 52(6), 1708-1719.
107. Nester, C. M. ve Thomas, C. P. (2012). Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: What is it, How is it Diagnosed, and How is it Treated?. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2012(1), 617-625.
108. Cataland, S. R. ve Wu, H. M. (2013). Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Clinically Differentiating the Thrombotic Microangiopathies. *European Journal of Internal Medicine*, 24(6), 486-491.
109. Pollack, M. M., Ruttimann, U. E. ve Getson, P. R. (1988). Pediatric Risk of Mortality (PRISM) Score. *Critical Care Medicine*, 16(11), 1110-1116.
110. Loirat, C., Sonsino, E., Moreno, A. V., Pillion, G., Mercier, J. C., ... Mathieu, H. (1984). Hemolytic-Uremic Syndrome: An Analysis of the Natural History and Prognostic Features. *Acta Pædiatrica*, 73(4), 505-514.
111. Monet-Didailler, C., Godron-Dubrasquet, A., Madden, I., Delmas, Y., Llanas, B. ve Harambat, J. (2019). Long-Term Outcome of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome is Poorly Related to Markers of Kidney Injury at 1-Year Follow-Up in a Population-Based Cohort. *Pediatric Nephrology*, 34(4), 657-662.

112. Otukesh, H., Hoseini, R., Golnari, P., Fereshtehnejad, S. M., Zamanfar, D., ... Tabarroki, A. (2008). Short-Term and Long-Term Outcome of Hemolytic Uremic Syndrome in Iranian Children. *Journal of Nephrology*, 21(5), 694-703.
113. Robson, W. L. M., Leung, A. K. ve Brant, R. (1993). Relationship of the Recovery in the Glomerular Filtration Rate to the Duration of Anuria in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *American Journal of Nephrology*, 13(3), 194-197.
114. Rosales, A., Hofer, J., Zimmerhackl, L. B., Jungraithmayr, T. C., Riedl, M., ... German-Austrian HUS Study Group. (2012). Need for Long-Term Follow-Up in Enterohemorrhagic Escherichia Coli-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Due to Late-Emerging Sequelae. *Clinical Infectious Diseases*, 54(10), 1413-1421.
115. Siegler, R. L., Pavia, A. T., Hansen, F. L., Christofferson, R. D. ve Cook, J. B. (1996). Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Comparison with Postdiarrheal Disease. *The Journal of Pediatrics*, 128(4), 505-511.
116. Tönshoff, B., Sammet, A., Sanden, I., Mehls, O., Waldherr, R. ve Schärer, K. (1994). Outcome and Prognostic Determinants in the Hemolytic Uremic Syndrome of Children. *Nephron*, 68(1), 63-70.
117. Trompeter, R. S., Schwartz, R., Chantler, C., Dillon, M. J., Haycock, G. B., ... Barratt, T. M. (1983). Haemolytic-Uraemic Syndrome: An Analysis of Prognostic Features. *Archives of Disease in Childhood*, 58(2), 101-105.
118. VanSickle, J. S., Srivastava, T. ve Alon, U. S. (2018). Risk Factors for Short- and Long-Term Outcomes in Children with STEC-HUS/D+ HUS: A Single-Center Experience. *Global Pediatric Health*, 5, 1-7.
119. Walters, M. D., Matthei, I. U., Kay, R., Dillon, M. J. ve Barratt, T. M. (1989). The Polymorphonuclear Leucocyte Count in Childhood Haemolytic Uraemic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, 3(2), 130-134.
120. Siegler, R. L., Christofferson, R. D., Milligan, M. K. ve Pavia, A. T. (1994). A 20-Year Population-Based Study of Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome in Utah. *Pediatrics*, 94(1), 35-40.

121. Keenswijk, W., Vanmassenhove, J., Raes, A., Dhont, E. ve Walle, J. V. (2017). Blood Urea Nitrogen to Serum Creatinine Ratio is an Accurate Predictor of Outcome in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome, A Preliminary Study. *European Journal of Pediatrics*, 176(3), 355-360.
122. Malla, K., Malla, T. ve Hanif, M. (2004). Prognostic Indicators in Haemolytic Uraemic Syndrome. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*, 2(4), 291-296.
123. Shimizu, M., Kuroda, M., Inoue, N., Konishi, M., Igarashi, N., ... Yachie, A. (2014). Extensive Serum Biomarker Analysis in Patients with Enterohemorrhagic Escherichia Coli O111-Induced Hemolytic-Uremic Syndrome. *Cytokine*, 66(1), 1-6.
124. Martín-Navarro, J. A., Petkov-Stoyanov, V., Gutiérrez-Sánchez, M. J., Justo-Avila, P. ve Diaz-Diaz, D. (2013). Long-Term Renal Prognosis of Typical Haemolytic-Uraemic Syndrome Suffered in Infancy. *Nefrologia: Publicacion Oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, 33(3), 433-435.
125. Kreuzer, M., Sollmann, L., Ruben, S., Leifheit-Nestler, M., Fischer, D. C., ... Haffner, D. (2017). Endothelial Dysfunction During Long-Term Follow-Up in Children with STEC Hemolytic-Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, 32(6), 1005-1011.
126. Vaterodt, L., Holle, J., Hüseman, D., Müller, D. ve Thumfart, J. (2018). Short- and Long-Term Renal Outcome of Hemolytic-Uremic Syndrome in Childhood. *Frontiers in Pediatrics*, 6(220), 1-8.
127. Garg, A. X., Salvadori, M., Okell, J. M., Thiessen-Philbrook, H. R., Suri, R. S., ... Walkerton Health Study Investigators. (2008). Albuminuria and Estimated GFR 5 Years After Escherichia Coli O157 Hemolytic Uremic Syndrome: An Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 51(3), 435-444.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 09.10.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İshal İle İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom'lu Hastalarımızın Uzun Dönem Klinik İzlemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Cengiz Candan		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
	Tabii cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>		
	Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>		
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>		
	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019-0392	Tarih: 09.10.2019				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükri Sadık ÖNER
İmza:

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 09.10.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İshal İle İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom'lu Hastalarımızın Uzun Dönem Klinik İzlemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Etik Kurulu Başkanı Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: