

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMLU HASTALARIN RETROSPEKTİF VE  
PROSPEKTİF ANALİZİ, RENAL REZERV FONKSİYONLARININ VE  
TİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM GELİŞİMİ İLE MANGAN  
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Gamze ÇİFÇİBAŞI**

**TRABZON - 2018**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMLU HASTALARIN RETROSPEKTİF VE  
PROSPEKTİF ANALİZİ, RENAL REZERV FONKSİYONLARININ VE  
TİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM GELİŞİMİ İLE MANGAN  
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Gamze ÇİFÇİBAŞI**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Elif BAHAT ÖZDOĞAN**

**TRABZON - 2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince sevgi ve anlayış ile yol gösteren, desteklerini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, her zaman en doğru ve güncel bilgiler edindiğim, idealimdeki hekim ve kıymetli hocam Prof. Dr. Elif BAHAT ÖZDOĞAN'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen tüm hocalarıma;

Tez çalışmam sırasındaki değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Orhan DEĞER, Prof. Dr. Aynur KARADENİZLİ ve Doç. Dr. Gülistan BAHAT ÖZTÜRK'e;

Uzmanlık eğitimim sırasında tanıştığım, kısa sürede aileden biri olan ve her zaman yanımda olarak manevi destek veren can dostum Sultan BAYRAM'a;

Uzaktan da olsak manevi destekleri ile motivasyon kaynağım olan arkadaşlarım Dr. Zeynep Kayra TANRIVERDİ, Dr. Leyla YILMAZ, Dr. Rabia GÜNEY, Dr. Eda KAYHAN ve bu dönemde bana güç veren tüm arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde beni destekleyen, her türlü zorluğun üstesinden gelebileceğime inandıran ve beni uzmanlık dönemim boyunca yüreklendiren canım annem Reyhan, ablalarım Feyza ve İncilay, abim Ömer ÇİFÇİBAŞI'ya;

Uzmanlık eğitimim sırasında kaybettiğim, kızı olmakla büyük bir gurur duyduğum, rahmet, minnet ve özlemlerle andığım ilk ve en büyük öğretmenim olan canım babam Bayram Ali ÇİFÇİBAŞI'ya;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gamze ÇİFÇİBAŞI

Trabzon, 2018

## ÖZET

### **Hemolitik Üremik Sendromlu Hastaların Retrospektif ve Prospektif Analizi, Renal Rezerv Fonksiyonlarının ve Tipik Hemolitik Üremik Sendrom Gelişimi ile Mangan Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Hemolitik Üremik Sendromlu hastaların retrospektif ve prospektif analizinin, renal rezerv fonksiyonlarının ve tipik hemolitik üremik sendrom gelişimi ile mangan düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Temmuz 2012-Aralık 2016 tarihleri arasında yapılmış olup son 36 ayı prospektiftir. Hastaların başvuru ve izlemde klinik, laboratuvar değerlendirmeleri, tedavi ve gidişat irdelenmiştir. Uygun olgularda renal rezerv testi yapılmış ve tedavi öncesi mangan düzeyleri de ölçülmüştür.

**Bulgular:** Toplam 64 hastada (36 kadın, 28 erkek) 65 atak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 78,33±59,06 ay olup, olguların %90,6'sı shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendrom, %9,4'ü atipik hemolitik üremik sendrom idi. Yirmi beş olgu 2012'de Trabzon'dan ve 17 olgu 2013'de Borçka'dan başvurmuştu. Bu başvurular yerel salgın olarak değerlendirildi. Salgın döneminde başvuran shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendrom hastalarının yaş ortalaması sporadik vakalardan daha yüksek idi. Atipik hemolitik üremik sendrom grubunda akraba evliliği %28,6 idi. Başlangıç yaşı 30,28±18,72 ay olup shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendromdan düşük idi. İnfantil hemolitik üremik sendrom tanısı alan 20 hastanın %40'ı bir yaş altında ve %20'si atipik hemolitik üremik sendrom idi. Beş hasta başka merkezde izlenmek üzere takipten çıkarıldı. Kalan 49 hasta ortalama 30,36 ±15,39 ay izlendi. Hastaların 11'i atak sırasında öldü. Ölüm oranı shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendrom hastalarında %15,5, atipik hemolitik üremik sendromda %28,6 idi.

Ciddi hastalık kriterlerini taşıyan 32 olgu, akut dönemde ölen 11 olgu ve kötü prognoz gösteren 32 olgu vardı. Ciddi hastalık; başvuruda kompleman C3 düşüklüğü, laktat dehidrogenaz, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı ve maksimum beyaz küre, laktat dehidrogenaz, kreatinin düzeyleri ile, ölüm; minimum trombosit sayısı (<30.000/mm<sup>3</sup>) ve maksimum beyaz küre sayısı (>20.000/mm<sup>3</sup>), anüri varlığı ve süresi ile, kötü prognoz ise anüri varlığı ve süresinin yanı sıra maksimum beyaz küre sayısı (>20.000/mm<sup>3</sup>) ile ilişkiliydi. Nörolojik tutulum (%43,1) en sık görülen böbrek dışı tutulum idi. Ağır nörolojik tutulum ölüm riskini arttırdı. Tüm hemolitik üremik sendrom vakalarında akciğer tutulumu görülme oranı %18,5 olup shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendromda %15,5 ve atipik hemolitik üremik sendromda ise %28,6'ya çıkıyordu. Akciğer tutulumunda ölüm oranı %75 olup, tümü diffüz pulmoner hemoraji ile kaybedildi. Pulmoner hemoraji öncesi trombosit sayısı kanamayan diğer ciddi hastalardan düşük idi (p:0,024). Shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendromda Eculizumab tedavisinin plazma tedavisine üstünlüğünü gösteremezken, erken Eculizumab alan olguların renal prognozlarının geç Eculizumab alan olgulara göre daha iyi olduğunu, erken Eculizumab kullanımının diyaliz süresini kısalttığını, geç Eculizumab'ın dahi diyaliz bağımlılığını sonlandırabildiğini gördük.

Çalışmamızda atak sonrası bazal serum kreatinin seviyeleri normal olan olguların 29'una izleminin ortalama 21,28±9,11 ayında renal fonksiyonel rezerv testi

yapıldı. On yedi hastanın sonuçları değerlendirmeye uygundu. Sağlıklı bireylerin tamamında akut protein yüklemesi sonrası pozitif renal fonksiyonel rezerv beklenirken hastaların %35,3'ünde beklenen artış olmadı. Anüri süresi, renal fonksiyonel rezerv testi negatif olanlarda daha uzun idi. Ancak bu farklılık istatistiksel anlamlılık taşııyordu. Mikroalbuminürik hastalarda protein yükleme sonrası glomerüler filtrasyon hızındaki artış daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptayamadık.

Çalışmamız hemolitik üremik sendrom atağı sırasında mangan düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Hastaların diyaliz öncesi mangan düzeyleri aynı yaştaki sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Plazma kreatinin düzeyi arttıkça ve glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça mangan seviyesi artmaktaydı. Nörolojik tutulumu olan hemolitik üremik sendrom hastalarının serum mangan düzeyleri hem kontrol grubundan hem de nörolojik tutulumu olmayan hemolitik üremik sendrom hastalarından 10 kat ve daha yüksek idi. Nörolojik tutulumu olmayan hemolitik üremik sendrom hastaları ile kontrol grubu arasında mangan düzeyleri açısından farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Hemolitik üremik sendrom patogenezi ve tedavisinde yeni gelişmelerin olduğu güncel bir hastalıktır. Son yıllarda bölgemizde ciddi artışlar görülmüş olup önemli bir sorun teşkil etmektedir. Tanı konulması konusunda önemli bir sıkıntı yaşanmazken, tedavi seçiminde yol gösterecek ve prognoz hakkında fikir verebilecek parametrelere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda başvuru ve izlemde anürinin varlığı veya uzun sürmesi, hipokomplementemi varlığı, kreatinin yüksekliği, glomerüler filtrasyon hızı düşüklüğü, laktat dehidrogenaz yüksekliği (>10kat), lökositoz (>20.000/mm<sup>3</sup>), trombositopeni (<30.000/mm<sup>3</sup>) prognozu olumsuz etkiledi. Diffüz pulmoner hemoraji varlığı en kötü prognostik kriter olup, yaygın mikrovasküler hasar ve üremiye ikincil trombosit fonksiyon bozukluğu varlığında trombositopeninin pulmoner hemorajiyi tetiklediği kanaatine varıldı. Hemolitik üremik sendromda klinik kanama bulguları olmasa bile trombosit düzeyi 30.000/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmeden trombosit verilmesinin ve seçilmiş shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendrom olgularında sınırlı doz Eculizumab kullanımının uygun olduğu kanaatine vardık. Renal fonksiyonel rezerv, standart tanı yöntemlerinin öngöremediği renal hasarın tespit edilmesine olanak sağlayan önemli bir test olup renal fonksiyonel rezervi negatif saptanan hemolitik üremik sendrom hastaları daha yakın izlenmelidir. Hemolitik üremik sendroma bağlı nörolojik tutulum hipermanganezemi ile ilişkisi olabilir ve bu konuda daha geniş klinik araştırmalara gerek vardır.

## SUMMARY

### **The Retrospective and Prospective Analysis and the Evaluation of the Renal Functional Reserve in the Hemolytic Uremic Syndrome and Evaluation of the Relationship Between the Development of Typical Hemolytic Uremic Syndrome and Serum Manganese Level**

**Aim:** The aim of this study was to evaluate retrospective and prospective analysis of patients with hemolytic uremic syndrome, to evaluate the renal reserve functions in hemolytic uremic syndrome and to evaluate the relationship between typical HUS development and serum manganese level.

**Materials and methods:** Our work was carried out between July 2012 and December 2016. The last 36 months of our study is prospective. Clinical, laboratory evaluations, treatment and course of the patients were discussed. Renal functional reserve testing was performed in the eligible patients. Serum manganese levels were aimed to be measured before the commencement of treatment.

**Results:** A total of 64 patients (36 female, 28 male) with 65 episodes were evaluated. The mean age of the patients was  $78.3 \pm 59.1$  months (median 62). 90.6% were Shiga toxin mediated hemolytic uremic syndrome while 9.4% were atypical hemolytic uremic syndrome. Twenty-five cases applied from Trabzon at 2012 and 17 cases applied from Borçka at 2013. These cases were considered as a local epidemic. The mean age of the Shiga toxin mediated hemolytic uremic syndrome patients that applied at the epidemic period was higher than the sporadic cases. In the atypical hemolytic uremic syndrome group consanguinity was present in 28.6%. The onset age was  $30.3 \pm 18,7$  months (median 22) which were lower than the Shiga toxin mediated hemolytic uremic syndrome. Twenty patients were diagnosed as infantile hemolytic uremic syndrome. 40% of the infantile hemolytic uremic syndrome patients were under one year of age and 20% were atypical hemolytic uremic syndrome. Eleven patients died during an attack. The mortality rate was 15.5% in Shiga toxin mediated hemolytic uremic syndrome and 28.6% in atypical hemolytic uremic syndrome. Four patients were referred. The remaining 49 patients were followed for  $30.4 \pm 15.4$  months (median 35).

There were 32 cases with severe disease criteria, 11 cases that died in acute period and 32 cases that had poor prognosis. Serious illness was associated with low complement C3 and glomerular filtration rate levels and high lactate dehydrogenase, creatinine levels on admission and the maximum white blood cell, lactate dehydrogenase, creatinine levels in the follow-up. Death was associated with the minimum number of platelets ( $<30,000/\text{mm}^3$ ), maximum number of white blood cells ( $>20,000/\text{mm}^3$ ), and the presence and duration of the anuria. Poor prognosis was associated with the presence and duration of the anuria and the maximum number of white blood cells ( $>20,000/\text{mm}^3$ ). Neurological involvement (43.1%) was the most common extrarenal involvement. Severe neurological involvement increased the risk of death. The incidence of pulmonary involvement in all HUS cases was 18.5%, which was 15.5% in Shiga toxin mediated hemolytic uremic syndrome and 28.6% in atypical hemolytic uremic syndrome. The mortality rate in cases with pulmonary involvement was 75% and all died with diffuse alveolar hemorrhage. The platelet count before pulmonary haemorrhage was lower than the other serious cases without

bleeding (p:0.02). In Shiga toxin mediated hemolytic uremic syndrome patients, Eculizumab treatment did not reveal superiority over the plasma treatment. In Eculizumab given cases, the cases that had received early Eculizumab had better renal prognosis than those received late Eculizumab. Early use of Eculizumab had shortened the duration of dialysis. Even late use of Eculizumab could have terminated the dialysis dependency.

In the follow-up, renal functional reserve test was performed in 29 patients that had normal basal serum creatinine level after the attack at the mean of  $21.3 \pm 9.1$  months (median 23). The results of 17 patients were found eligible for evaluation considering the glomerular filtration rate results obtained at the beginning of renal functional reserve test. Although a positive renal functional reserve (defined as  $\geq 20\%$  increase in glomerular filtration rate) was expected after acute protein load in all healthy individuals, the expected increase was not observed in 35.3% of the patients. The duration of the anuria was longer in the patients that had negative renal functional reserve test but it was not statistically significant. Similarly, the microalbuminuric patients had lower percentage of glomerular filtration rate increase but it was not statistically significant.

Our study is the first study that evaluated the manganese level during hemolytic uremic syndrome attack. The pre-dialysis manganese levels of the patients were higher than those of healthy control group at the same age. Serum manganese levels were higher as the plasma creatinine levels increased and glomerular filtration rate decreased. Serum manganese levels of neurological involvement (+) hemolytic uremic syndrome patients were 10 times higher than both the control group and neurological involvement (-) hemolytic uremic syndrome patients. Of note, manganese levels were not different between the neurological involvement (-) hemolytic uremic syndrome patients and the control group.

**Conclusion:** The presence of anuria, the longer duration of anuria, the presence of hypocomplementemia, elevated creatinine, low glomerular filtration rate, elevated lactate dehydrogenase ( $>10$  times), leukocytosis ( $>20,000/\text{mm}^3$ ), thrombocytopenia ( $<30,000/\text{mm}^3$ ) on admission and/or in the follow-up adversely affected the prognosis. The presence of diffuse pulmonary hemorrhage was the worst prognostic criterion. It was concluded that pulmonary hemorrhage was triggered by thrombocytopenia in the presence of common microvascular injury and thrombocyte dysfunction secondary to uremia. We conclude that platelet infusions in hemolytic uremic syndrome patients that have platelet levels lower than  $30,000/\text{mm}^3$  should be considered even if the patients has no clinical bleeding findings. We suggest that the use of limited dose Eculizumab in selected Shiga toxin mediated hemolytic uremic syndrome cases would be appropriate.

Renal functional reserve is an important test that allows identification of renal damage that is not detected by standard diagnostic methods. Hemolytic uremic syndrome patients with negative renal functional reserve result should be monitored more closely. Neurological involvement due to hemolytic uremic syndrome may be related to hypermanganesemia and larger clinical trials are needed in this regard.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Hemolitik Üremik Sendrom.....	3
2.1.1. Shiga Toksin İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom.....	4
2.1.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.1.2. Patogenez .....	5
2.1.1.3. Klinik .....	11
2.1.1.4. Tanı .....	14
2.1.1.5. Tedavi .....	14
2.1.1.6. Prognoz .....	16
2.1.1.7. Ayırıcı Tanı.....	17
2.1.1.8. Dissemine İntravasküler Koagülopati.....	17
2.1.2. Atipik HÜS .....	20
2.1.2.1. Epidemiyoloji.....	20
2.1.2.2. Patogenez .....	20
2.1.2.2.1. Kompleman Yol Bozuklukları .....	20
2.1.2.2.1.1. Kompleman Faktör H .....	22
2.1.2.2.1.2. Kompleman Faktör H Antikorları .....	24
2.1.2.2.1.3. Membran Kofaktör Proteini .....	25
2.1.2.2.1.4. Kompleman Faktör I.....	25
2.1.2.2.1.5. Kompleman Faktör B .....	26
2.1.2.2.1.6. Trombomodulin.....	26
2.1.2.2.1.7. Kompleman 3 .....	26
2.1.2.2.2. Diaçil Gliserol Kinaz Epsilon Mutasyonu .....	27
2.1.2.3. Klinik .....	28



2.1.2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	29
2.1.2.5. Tedavi .....	31
2.1.2.5.1. Destekleyici Tedavi.....	32
2.1.2.5.2. Plazma Tedavisi .....	32
2.1.2.5.3. Eculizumab Tedavisi .....	33
2.1.2.5.4. Kompleman Faktör H Antikorları Olan Hastaların Spesifik Tedavisi .....	36
2.1.2.5.5. Yeni Tedavi Arayışları.....	36
2.1.2.2.6. Prognoz .....	37
2.1.3. Kobalamin C İlişkili HÜS .....	38
2.1.4. Pnömonokok İlişkili HÜS.....	39
2.1.5. İnfluenza ve H1N1 İlişkili HÜS .....	40
2.1.6. Eşlik Eden Hastalıklara İkincil HÜS .....	41
2.1.6.1. Kemik İliği Transplantasyonu .....	41
2.1.6.2. Solid Organ Transplantasyonu.....	42
2.1.6.3. Malignite .....	43
2.1.6.4. Otoimmün Hastalıklar.....	43
2.1.6.5. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Enfeksiyonu .....	44
2.1.6.6. İlaçlar .....	45
2.2. Trombotik Trombositopenik Purpura .....	46
2.3. HELLP Sendromu.....	48
2.4. Renal Fonksiyonel Rezerv .....	49
2.4.1. Önemi.....	50
2.5. Mangan .....	51
3. MATERYAL VE METOD .....	53
3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması .....	53
3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri .....	58
3.3. İstatistiksel Analiz.....	58
4. BULGULAR.....	59
4.1. Tüm Hastaların Analizi.....	59
4.1.1. Klinik ve Laboratuvar Analizi .....	62
4.1.2. Renal Analiz .....	69
4.1.3. Böbrek Dışı Solid Organ Tutulum Analizi .....	72
4.1.3.1. Nörolojik Tutulum .....	73
4.1.3.2. Akciğer Tutulumu.....	74
4.1.3.3. Pankreas tutulumu.....	79

4.1.4. Tedavi Analizi.....	80
4.1.4.1. Plazma Tedavisi.....	84
4.1.4.2. Eculizumab Tedavisi.....	87
4.1.4.3. Eculizumab ve Plazma Tedavisinin Karşılaştırılması .....	90
4.1.4.4. Ciddi Hastalık Kriterlerini Taşıyan Hastaların Ecu ve Plazma Tedavilerinin Karşılaştırılması .....	91
4.2. Shiga Toksin İlişkili HÜS Hastalarının Analizi .....	94
4.2.1. Klinik ve Laboratuvar Analizi .....	95
4.2.2. Renal Analiz .....	102
4.2.3. Böbrek Dışı Solid Organ Tutulum Analizi .....	105
4.2.3.1. Nörolojik Tutulum Analizi .....	105
4.2.3.2. Akciğer Tutulum Analizi.....	106
4.2.3.3. Pankreas Tutulumu Analizi .....	111
4.2.7. Tedavi Analizi.....	112
4.2.4.1. Plazma Tedavisi.....	115
4.2.4.2. Eculizumab Tedavisi.....	118
4.2.4.3. Eculizumab ve Plazma Tedavisinin Karşılaştırılması .....	121
4.2.4.4. Ciddi Hastalık Kriterlerini Taşıyan Hastaların Ecu ve Plazma Tedavilerinin Karşılaştırılması.....	122
4.3. Atipik HÜS Tanısı Alan Hastaların Analizi .....	124
4.4. Atipik HÜS ve STEC HÜS Hastalarının Karşılaştırılması.....	127
4.5. İnfantil HÜS Tanılı Hastaların Analizi .....	129
4.6. Renal Fonksiyonel Rezerv Testi Analizi .....	130
4.7. Mangan Düzeyi Analizi .....	132
5. TARTIŞMA .....	135
5.1. Renal Fonksiyonel Rezerv Testi .....	160
5.2. Mangan ve HÜS İlişkisi.....	162
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	166
7. KAYNAKLAR .....	172

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>HÜS</b>	: Hemolitik üremik sendrom
<b>STEC</b>	: Shiga toksin üreten <i>Escherichia coli</i>
<b>aHÜS</b>	: Atipik hemolitik üremik sendrom
<b>EHEC</b>	: <i>Enterohemorajik Escherichia coli</i>
<b>Stx</b>	: Shiga toksin
<b>Gb3/CD77</b>	: <i>Globotriaosilseramid</i>
<b>Gb4</b>	: <i>Globotetraosilseramid</i>
<b>GPP130</b>	: Golgi fosfoprotein 4
<b>Mn</b>	: Mangan/manganez
<b>RFR</b>	: Renal fonksiyonel rezerv
<b>TMA</b>	: Trombotik mikroanjiopati
<b>MAHA</b>	: Mikroanjiopatik hemolitik anemi
<b>LDH</b>	: Laktik asit dehidrogenaz
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>Plt</b>	: Platelet
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Cr</b>	: Kreatinin
<b>BK</b>	: Beyaz küre
<b>TTP</b>	: Trombotik trombositopenik purpura
<b>ADAMTS</b>	: A disintegrin like metalloproteinase with thrombospondin tip 1 motif
<b>D + HÜS</b>	: Diyare pozitif hemolitik üremik sendrom
<b>D - HÜS</b>	: Diyare negatif hemolitik üremik sendrom
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>TNF</b>	: Tümör nekrotizan faktör
<b>vWF</b>	: Von Willebrand faktör
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyon
<b>PT</b>	: Protrombin zamanı
<b>PTT</b>	: Parsiyel tromboplastin zamanı
<b>DİK</b>	: Disemine intravasküler koagülopati
<b>C3</b>	: Kompleman 3

<b>C4</b>	: Kompleman 4
<b>CFH</b>	: Kompleman faktör H
<b>CFI</b>	: Kompleman faktör I
<b>CFB</b>	: Kompleman faktör B
<b>MCP/CD46</b>	: Membran kofaktör protein
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>PAMP</b>	: Patojen ilişkili moleküler patern
<b>MAC</b>	: Membran atak kompleksi
<b>DAF/CD55</b>	: Decay accelerating faktör
<b>CR</b>	: Kompleman reseptör
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>SDBY</b>	: Son dönem böbrek yetmezliği
<b>TM</b>	: Trombomodulin
<b>DGKE</b>	: Diaçil gliserol kinaz epsilon
<b>DAG</b>	: Diaçil gliserol
<b>IP3</b>	: İnoзитol trifosfat
<b>PA</b>	: Fosfatidik asit
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>Ecu</b>	: Eculizumab
<b>MMACHC</b>	: Metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip C protein
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>RFR</b>	: Renal fonksiyonel rezerv
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>PE</b>	: Plazma değişimi
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Tanı Algoritması .....	14
Tablo 2. Kompleman Bozukluğu ile Giden aHÜS'de Kompleman Protein Düzeyleri.....	22
Tablo 3. Kompleman Bozukluğu ile Giden aHÜS'ün Başlıca Klinik Özellikleri.....	27
Tablo 4. aHÜS'te Ecu Tedavi Şeması .....	35
Tablo 5. Ecu Solüsyonunun Hazırlanması .....	36
Tablo 6. Kompleman Bozuklukları ve Prognoz .....	38
Tablo 7. Tüm HÜS Hastalarının Klinik Özellikleri-1 .....	63
Tablo 8. Tüm HÜS Hastalarının Klinik Özellikleri-2 .....	63
Tablo 10. Tüm Hastaların Laboratuvar Bulguları ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki .....	65
Tablo 11. Tüm Hastaların Laboratuvar Bulguları ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	66
Tablo 12. Tüm Hastaların Laboratuvar Bulgularının Kötü Prognoz ile İlişkisi .....	66
Tablo 13. Atak Süresince Minimum Trombosit Sayısının 30.000/mm <sup>3</sup> 'ün Altında Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	67
Tablo 14. Maksimum Beyaz Küre Sayısının 20.000/mm <sup>3</sup> 'ün Üstünde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki.....	67
Tablo 15. Başvurdaki Kreatin Düzeyinin 2 mg/dL'nin Üzerinde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki.....	68
Tablo 16. Maksimum Kreatinin Düzeyinin 2 mg/dL'nin Üzerinde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki.....	68
Tablo 17. Başvuruda LDH Düzeyinin Normal Üst Sınırının 10 Katından Fazla Olmasının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz ile İlişkisi .....	69
Tablo 18. Maksimum LDH Düzeyinin Normal Üst Sınırının 10 Katından Fazla Olmasının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz ile İlişkisi .....	69
Tablo 19. Anüri ve Oligüri Varlığı ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	70
Tablo 20. Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Süresi ile Ölüm Arasındaki İlişki.....	70
Tablo 21. Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Varlığı ile Prognoz Arasındaki İlişki .....	71
Tablo 22. Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Süresi ile Prognoz Arasındaki İlişki .....	71

Tablo 23.	Diyaliz Gereksinim Süresi ile Son Kontroldeki GFR Arasındaki Korelasyon .....	72
Tablo 24.	Nörolojik Tutulum ile Ölüm Arasındaki İlişki.....	74
Tablo 25.	Akciğer Tutulumu ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	75
Tablo 26.	Akciğer Tutulumu ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	75
Tablo 27.	DPH Olan ve Olmayan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması .....	76
Tablo 28.	DPH Olan ve Olmayan Hastaların Tedavi Karşılaştırması.....	77
Tablo 29.	DPH'li Hastaların Kanama Öncesi ve Sonrası Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	78
Tablo 30.	DPH'li Hastaların Kanama Öncesi ile DPH Olmayan Ciddi Hastaların İlk 14 Günlük Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	79
Tablo 31.	Tüm HÜS Hastalarının Tedavi Özellikleri.....	80
Tablo 32.	Mekanik Ventilatör veya Yoğun Bakım İhtiyacının Ölüm ile İlişkisi .....	81
Tablo 33.	Mekanik Ventilatör veya Yoğun Bakım İhtiyacının Kötü Prognoz ile İlişkisi .....	81
Tablo 34.	Diyaliz İhtiyacı Varlığı ile Ölüm Arasındaki İlişki.....	81
Tablo 35.	Diyaliz İhtiyacı Varlığı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	81
Tablo 36.	Diyaliz Süresi ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	82
Tablo 37.	Diyaliz Süresi ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	82
Tablo 38.	Trombosit, Eritrosit ve Plazma Verilmesi ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki .....	82
Tablo 39.	Trombosit, Eritrosit ve Plazma Verilmesi ile Ölüm Arasındaki İlişki.....	83
Tablo 40.	Trombosit, Eritrosit ve Plazma Verilmesi ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	83
Tablo 41.	Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki .....	83
Tablo 42.	Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Ölüm Arasındaki İlişkisi .....	84
Tablo 43.	Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	84
Tablo 44.	Plazma Değişim İhtiyacı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki .....	86
Tablo 45.	Plazma Değişim İhtiyacı ile Ölüm Arasındaki İlişkisi.....	86
Tablo 46.	Plazma Değişim İhtiyacı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişkisi.....	86
Tablo 47.	Plazma Değişim Sayısı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki.....	87

Tablo 48.	Plazma Değişim Sayısı ile Ölüm Arasındaki İlişkisi .....	87
Tablo 49.	Plazma Değişim Süresi ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişkisi.....	87
Tablo 50.	Ecu Öncesi ve Sonrası Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması .....	89
Tablo 51.	Tüm Hastalarda Sadece Plazma Tedavisi ve Ecu Tedavisinin Klinik, Ciddi Hastalık, Ölüm ve Prognoza Açısından Karşılaştırılması .....	91
Tablo 52.	Ciddi Hastalarda Ecu Tedavisi veya Sadece Plazma Tedavisinin Ölüm ve Prognoza Etkisi.....	92
Tablo 53.	Ciddi Hastalarda Erken Ecu veya Sadece Plazma Tedavisinin Ölüm ve Prognoza Etkisi.....	92
Tablo 54.	Ciddi Hastalarda Ecu Tedavisi veya Sadece Plazma Değişiminin Ölüm ve Prognoza Etkisi.....	93
Tablo 55.	Ciddi Hastalarda Erken Ecu veya Sadece Plazma Değişiminin Ölüm ve Prognoza Etkisi.....	93
Tablo 56.	STEC HÜS Hastalarının Laboratuvar Bulguları ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki .....	97
Tablo 57.	STEC HÜS Hastalarının Laboratuvar Bulguları ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	98
Tablo 58.	STEC HÜS Hastalarının Laboratuvar Bulguları ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	99
Tablo 59.	STEC HÜS Hastalarında Maksimum Beyaz Küre Sayısının 20.000/mm <sup>3</sup> 'ün Üstünde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki.....	100
Tablo 60.	STEC HÜS Hastalarında Minimum Trombosit Sayısının 30.000/mm <sup>3</sup> 'ün Altında Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki.....	100
Tablo 61.	STEC HÜS Hastalarında Başvurudaki Kreatinin Düzeyinin 2 mg/dL'nin Üzerinde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki.....	101
Tablo 62.	STEC HÜS Hastalarında Maksimum Kreatinin Düzeyinin 2 mg/dL'nin Üzerinde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki.....	101
Tablo 63.	Başvurudaki LDH Düzeyinin Laboratuvar Normal Üst Sınırının 10 Katından Yüksek Olmasının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz ile İlişkisi.....	102
Tablo 64.	Maksimum LDH Düzeyinin Laboratuvar Normal Üst Sınırının 10 Katından Yüksek Olmasının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz ile İlişkisi.....	102
Tablo 65.	Oligoanüri ve Anüri Varlığı ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	103

Tablo 66.	Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Süresi ile Ölüm Arasındaki İlişki.....	103
Tablo 67.	Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Varlığı ile Prognoz Arasındaki İlişki .....	104
Tablo 68.	Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Süresi ile Prognoz Arasındaki İlişki .....	104
Tablo 69.	Nörolojik Tutulum ile Ölüm Arasındaki İlişki.....	106
Tablo 70.	Nörolojik Tutulum ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	106
Tablo 71.	Akciğer Tutulumu ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	107
Tablo 72.	Akciğer Tutulumu ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	107
Tablo 73.	STEC HÜS Hastalarında Pulmoner Hemorajisi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması .....	108
Tablo 74.	DPH Olan ve Olmayan Hastaların Tedavi Karşılaştırması.....	109
Tablo 75.	DPH Öncesi ve Sonrası Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	110
Tablo 76.	DPH'li Hastalar ile DPH Gelişmeyen Ciddi Hastaların İlk Ondört Günlük Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	111
Tablo 77.	Mekanik Ventilatör veya Yoğun Bakım İhtiyacının Ölüm ile İlişkisi.....	112
Tablo 78.	Mekanik Ventilatör veya Yoğun Bakım İhtiyacının Kötü Prognoz ile İlişkisi.....	112
Tablo 79.	Diyaliz Yapılması ile Ölüm Arasındaki İlişki.....	113
Tablo 80.	Diyaliz Yapılması ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	113
Tablo 81.	Diyaliz Gereksinim Süresi ile Ölüm Arasındaki İlişki.....	113
Tablo 82.	Diyaliz Gereksinim Süresi ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	113
Tablo 83.	Trombosit İhtiyacı ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	114
Tablo 84.	Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Hastalık Ciddiyeti Arasındaki İlişki .....	114
Tablo 85.	Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	114
Tablo 86.	Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	115
Tablo 87.	Plazma Değişim İhtiyacı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki .....	115
Tablo 88.	Plazma Değişim İhtiyacı ile Ölüm Arasındaki İlişki .....	116
Tablo 89.	Plazma Değişim İhtiyacı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki .....	116
Tablo 90.	Plazma Değişim Sayısı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki.....	116



Tablo 91. Plazma Değişim Sayısı ile Ölüm Arasındaki İlişki.....	117
Tablo 92. Plazma Değişim Sayısı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki.....	117
Tablo 93. Ecu Öncesi ve Sonrası Tedavi ve Biyokimyasal Parameterelerin Karşılaştırılması .....	120
Tablo 94. STEC HÜS Hastalarında Sadece Plazma Tedavisi ve Ecu Tedavisinin Klinik, Ciddi Hastalık, Ölüm ve Prognoza Açısından Karşılaştırılması .....	122
Tablo 95. Ciddi Hastalarda Ecu veya Sadece Plazma Tedavisinin Klinik, Ölüm ve Prognoza Etkisi.....	123
Tablo 96. Ciddi Hastalarda Erken Ecu veya Sadece Plazma Tedavisinin Ölüm ve Prognoza Etkisi.....	123
Tablo 97. Ciddi Hastalarda Ecu Tedavisi veya Sadece PE Yapmanın Ölüm ve Prognoza Etkisi.....	124
Tablo 98. Ciddi Hastalarda Erken Ecu Tedavisi veya Sadece PE Yapmanın Ölüm ve Prognoza Etkisi.....	124
Tablo 99. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması .....	127
Tablo 100. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının C3 Düşüklüğü Açısından Karşılaştırılması.....	127
Tablo 101. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının C3 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	128
Tablo 102. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının Yaşa Göre Karşılaştırılması.....	128
Tablo 103. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması.....	128
Tablo 104. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının GİS Semptomu Varlığı Açısından Karşılaştırılması .....	129
Tablo 105. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Açısından Karşılaştırılması.....	129
Tablo 106. Tüm RFR Test Sonuçları ve Proteinüri.....	130
Tablo 107. RFR testi Pozitif ve Negatif Olan Hastaların Karşılaştırılması.....	131
Tablo 108. Mikroalbuminüri ile Bazal GFR ve RFR Arasındaki Korelasyon .....	132
Tablo 109. Anüri Süresi ile RFR Yüzdesi Arasındaki Korelasyon.....	132
Tablo 110. Kontrol ve Hasta Grubunun Özellikleri .....	133
Tablo 111. Serum Mn Düzeyi ile Kreatinin ve GFR Düzeyi Arasındaki Korelasyon .....	133
Tablo 112. Mangan Düzeyi ile Nörolojik Tutulum İlişkisi .....	134
Tablo 113. Mangan Düzeyi Bakılan Hastaların Mangan Düzeyi, Nörolojik Tutulum ve Kranial Görüntüleme Sonuçları.....	134

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Stx'in Barsak Epiteli Boyunca Potansiyel Geçiş Yolları .....	6
Şekil 2. EHEC'in Barsak Epiteline İntimin Aracılığı ile Bağlanması.....	6
Şekil 3. Stx Yapısı .....	7
Şekil 4. STEC HÜS Patofizyolojisi.....	8
Şekil 5. Shiga Toksinin Gb3 Bağlanması ve Hücre Ölümü .....	9
Şekil 6. (a) Normal Arter; (b) Damar Kalınlaşması ve Lümen Daralması.....	9
Şekil 7. Glomerüler Arteriyollerdeki Trombüs Görünümü .....	10
Şekil 8. Stx'in Kompleman İlişkisi .....	11
Şekil 9. STEC HÜS'te Organ Hasarına Neden Olan Stx Patofizyolojisi.....	11
Şekil 10. STEC Sonrası İshal ve HÜS Gelişimi.....	12
Şekil 11. TMA Sınıflandırması ve Ayırıcı Tanı (24), Değiştirilerek .....	17
Şekil 12. DİK'te Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi, Trombositopeni ve Organ Hasarı .....	18
Şekil 13. Kompleman Sistemi, Koagülasyon ve Fibrinolizis Kaskadı Arasındaki Etkileşim.....	19
Şekil 14. Kompleman Sistemi .....	21
Şekil 15. Kompleman Faktör H.....	23
Şekil 16. DGKE Fonksiyonu .....	28
Şekil 17. Başlangıç Yaşına Göre HÜS Ayırıcı Tanısı.....	31
Şekil 18. Tanısal Algoritma ve aHÜS İçin Tedavi Seçenekleri .....	32
Şekil 19. Eculizumab'ın Etki Mekanizması .....	34
Şekil 20. TT30 Yapısı.....	37
Şekil 21. Steptokok İlişkili HÜS'te Endotel Hücre Hasarı .....	39
Şekil 22. İnfluenza Virüsünün Yapısı .....	41
Şekil 23. ADAMTS13'ün Rolü.....	47
Şekil 24. Serum Cr ve GFR Arasındaki İlişki .....	50
Şekil 25. Mangan Varlığında GPP130'un Stx'i Lizozom İçine Yönlendirmesi .....	52
Şekil 26. Yıllara Göre Hasta Sayısı.....	60
Şekil 27. Olguların Yaşadıkları İllere Göre Dağılımı .....	60
Şekil 28. Olguların Aylara Göre Başvuruları .....	61
Şekil 29. Olguların Mevsimsel Dağılımı.....	61

Şekil 30.	Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	62
Şekil 31.	Kurban Öncesi (KÖ) ve Kurban Sonrası (KS) Hasta Sayıları .....	94
Şekil 32.	Salgın ve Sporadik Vakaların Yaş Ortalaması.....	95



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) akut böbrek hasarının çocuklarda sık görülen nedenlerinden biridir. Hastalık mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterizedir (1).

Çocuklarda, HÜS vakalarının % 90'ı “Shiga toksin üreten *Escherichia coli*” (STEC) enfeksiyonlarının neden olduğu bir ishal ile ilişkilidir. Bu STEC HÜS olarak adlandırılır (2). Geri kalan HÜS vakalarının büyük çoğunluğu atipik HÜS (aHÜS) olarak tanımlanan ve farklı mekanizmalar ile HÜS geliştiği düşünülen bir gruptur. aHÜS vakalarının çoğu kompleman sisteminin genetik ya da kazanılmış düzensizliklerinden kaynaklanır (3).

Önemli coğrafi ve mevsimsel değişkenlik göstermekle birlikte yıllık indisansı 2-3/100.000 olan nadir bir hastalıktır. Beş yaşından küçük çocuklarda özellikle geç yaz ve sonbahar döneminde yüksek insidans göstermektedir (4, 5). Shiga toksin ilişkili HÜS yaygınlığı, *Enterohemorajik E. coli* (EHEC) enfeksiyonlarının insidansı ile yakından ilişkilidir ve EHEC patojenler için ana rezervuar sağlıklı sığır gastrointestinal sistemi(GİS)dir (6).

*Shigella dizanteri* ilk olarak 1896 yılında Japonyadaki salgın sonrası Kiyoshi Shiga tarafından tanımlanmıştır (7). *Shigella dizanteri* tarafından üretilen toksin Shiga toksin (Stx) olarak adlandırılır. *E. coli* O157: H7 *Shigella dizanteri* tip 1'in ürettiği Stx ile benzer yapıda Stx1 ve Stx2 olarak adlandırılan iki ayrı toksin üretir. Stx1, Stx ile neredeyse aynı yapıdadır. Aksine Stx2, Stx ile sadece % 55 sekans özdeşliği taşır ve daha şiddetli HÜS kliniği ile ilişkilidir (1, 8-10). Her üç toksin de gerek dizanteri gerekse HÜS oluşumunda, protein sentezini bloke ederek hücre ölümünü uyaran ortak bir mekanizma kullanır (9, 11).

Shiga toksinin konakçı hücrelerdeki retrograd transportu hücre yüzeyi üzerindeki lipid *globotriaosilseramid* (Gb3/CD77) reseptörleri ile toksin B alt ünitesinin işbirliği ile başlar ve erken endozomlar ile devam eder. Erken endozomlar içinde Stx/Stx1 zar proteini olan Golgi fosfoprotein 4'e (GPP130) bağlanır ve golgi aparatına yönlendirilir. Böylece geç endozom ve lizozoma uğramaz (12). GPP130, golgi aparatı ve erken endozomlar arasındaki bir transmembran proteindir. GPP130'un hücresel işlevleri tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, GPP130 geç

endozomlar ve lizozomları atlayarak, endozomlardan doğrudan golgi aygıtına toksin transportuna aracılık ettiği gösterilmiştir (11) Stx2'nin GPP130'dan farklı bir taşıma mekanizması kullandığı gösterilmiştir (12).

Mangan veya manganez (Mn), atom numarası 25 olan elementtir. Grimsi metal renklidir. Tam tahıllı gıdalar, fındık, koyu yapraklı sebzeler, soya ve çayda bulunmaktadır. Mangan, ince bağırsaktan absorbe olup albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Başlıca safra ile atılır; sadece az bir kısmı idrarla atılır. Vücutta, bağ ve kemik doku oluşumu, karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkilidir (13).

*Enterohemorajik E. coli* enfeksiyonu geçiren çocukların sadece %15'inde STEC HÜS gelişmektedir (5). Bu hastalarda altta yatan genetik bir mekanizma gösterilememiş olup çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmüştür. Mangan maruziyetinin GPP130'un yapısını bozduğu ve Stx/Stx1'in hücre içi yolaklarında değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir (12, 14). Bu nedenle Mn, STEC enfeksiyonu geçiren çocuklarda STEC HÜS gelişimini etkileyen çevresel bir faktör olabilir. Daha önce Mn ve HÜS ilişkisi araştıran klinik bir çalışma olmayıp çalışmamızda HÜS gelişen hastalarda Mn seviyelerinin araştırılması da planlanmıştır.

Hemolitik üremik sendrom sırasında gelişen akut böbrek hasarının kalıcı veya ilerleyici olabileceği veya kronik böbrek hastalığına dönüşebileceği bilinmektedir. Renal işlevlerdeki bozulmayı daha erken dönemlerde ortaya koyabilecek yöntemler araştırılmaktadır. Normal olarak oral protein yüklemesi, aminoasit infüzyonu ve dopamin infüzyonu gibi uyarılara böbreklerin glomerüler filtrasyon hızını (GFR) ve renal kan akımını artırarak yanıt verme yeteneği vardır. Böbreklerin, glomerüler arteriyollerde vazodilatasyon ve kısmi etkinlik gösteren nefronların daha aktif çalışması yoluyla kapasite artırabilme yeteneğine renal fonksiyonel rezerv (RFR) denilmektedir (15). Perelstein ve arkadaşlarının (16) yapmış olduğu bir çalışmada normal böbrek fonksiyonu ve tansiyona sahip HÜS geçirmiş çocuklarda sağlıklı çocuklara göre RFR'nin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmamızda HÜS'lü hastaların retrospektif ve prospektif analizi yanı sıra renal rezerv fonksiyonlarının da araştırılması planlanmıştır. RFR'i düşük olan hastalarda renal fonksiyonel yükü azaltacak yaşam tarzı değişikliği ve uygun klinik takip önerilerek hastaların kaliteli yaşam sürmesine katkıda bulunulacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hemolitik Üremik Sendrom

İlk olarak 1955 yılında Von Gasser tarafından tanımlanan HÜS, endotel hücre zedelenmesi, trombüs oluşumu ve mikroanjiopati sonucu gelişen mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterize, trombotik mikroanjiopatilerin (TMA) heterojen bir grubudur (4, 17, 18). Trombotik mikroanjiopati, eritrositlerin dolaşımında özellikle de kapiller ve arteriol sistemde mekanik travmaya maruziyeti sonrasında parçalanması sonucu gelişen mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve mikrovasküler tromboz ile karakterize bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır (19). Böbrekler, beyin, kas, GİS, deri ve akciğerler dahil bir çok organı etkileyen sistemik bir hastalıktır (19). İlk olarak Symmers ve arkadaşları (20) tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır. Temel olay mikrosirkülasyonda fibrin ve trombosit açısından zengin trombüs oluşumuna yol açan endotel hücrelerinin patolojik hasarıdır.

Çocuklarda akut böbrek hasarının en önemli nedenlerinden biri HÜS'tür (21). Hemolitik üremik sendromun klinik bulguları TMA sonucu oluşur. Patolojik lezyon, arteriol ve kapiller damar duvarında kalınlaşma, bazal membran endotel hücrelerinde şişme ve ayrılma, subendotelyal bölgede protein ve hücre kalıntılarının birikimi, intraluminal tromboz, kısmi ya da tam damar tıkanıklığı şeklindedir. Böbrek başta olmak üzere çok sayıda doku ve organ etkilenir (22). Zemininde mikroanjiopatinin olduğu ciddi anemi, periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositler, retikülositoz, trombositopeni ve serum laktik asit dehidrogenaz (LDH) düzeyinde artış görülür (23). Daha çok genç erişkin kadınları etkileyen, sıklıkla ateşli enfeksiyonlar sonrası gelişen ve ciddi santral sinir sistemi tutulumu bulguları da olan trombotik trombositopenik purpura (TTP) ile HÜS arasında pek çok ortak özellikler vardır (21).

Çocuklarda, HÜS vakalarının %90'ı STEC enfeksiyonlarının neden olduğu ishal ile ilişkilidir. Bu STEC HÜS olarak bilinir (2). Geri kalan HÜS vakaları çoğunlukla aHÜS olarak adlandırılan ve farklı mekanizmalar ile HÜS geliştiği düşünülen bir gruptur. Atipik HÜS sporadik veya ailesel olabilir. Atipik HÜS

vakalarının çoğu kompleman sisteminin genetik ya da kazanılmış düzensizliklerinden kaynaklanır (3).

Geçmişte HÜS, diyare pozitif HÜS (D + HÜS) ve diyare negatif HÜS (D - HÜS) olarak sınıflandırılırken, STEC HÜS vakalarının %6-10'unun ishal yokken gelişmesi ve aHÜS olgularının %13 kadarında ishali tetikleyici bir etmen olarak belirlenmesi üzerine günümüzde D + HÜS ve D - HÜS sınıflaması terk edilmeye başlanmıştır (24). Son yıllarda HÜS'e yol açan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, özellikle kompleman ilişkili HÜS olgularında genetik mutasyonların gösterilmesi hastalığa ait tanımlama, sınıflama ve tedavi yaklaşımlarında güncellemelere neden olmuştur. Hemolitik üremik sendromun etiyolojik, patolojik ve klinik özelliklerine göre literatürde birkaç farklı sınıflandırma yapılmıştır (1, 25-27). Klinik uygulamada yakın geçmişe kadar yaygın olarak tipik ve atipik HÜS sınıflaması kullanılmaktaydı. Son yayınlanan uluslararası uzlaşma raporunda tipik HÜS yerine STEC HÜS kullanılması önerilmektedir (24). Sonuç olarak yayınlarda D + HÜS, tipik HÜS ve STEC HÜS terimleri aynı hastalığın eşanlamlı tanımları olarak kullanılmıştır. Buna karşılık aHÜS tanımı ile ilgili literatürde bazı çelişkiler bulunmaktadır. Yakın zamana kadar aHÜS tanımı STEC HÜS dışında kalan tüm HÜS olguları için kullanılırken, son yıllarda bazı araştırmacılar tarafından yalnız kompleman ilişkili HÜS için kullanılmaya başlanmıştır. Ancak uluslararası uzlaşma raporunda aHÜS tanımının sadece kompleman ilişkili HÜS ile sınırlandırılmasının genel kabul görmediği ifade edilmiştir (24).

### **2.1.1. Shiga Toksin İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom**

#### **2.1.1.1. Epidemiyoloji**

Çocuklarda, HÜS vakalarının çoğunluğunu oluşturan STEC HÜS (2, 28), sıklıkla STEC ya da *S. dizanteri* ile gelişen akut gastroenterit sonrası ortaya çıkar. *S. dizanteri*'nin kesin tanımlaması ilk kez 1896 yılında Japonya'daki salgını takiben Kiyoshi Shiga tarafından gerçekleştirilmiştir (7). Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'daki STEC HÜS vakaların %70'i *E. coli* O157: H7 serotipine ikincil gelişir (4). İnsidansı 16 yaş altı çocuklarda 0,6-1,4/100.000 olarak bildirilmiştir (29, 30).

Epidemiler dışında esas olarak çocukları etkiler. Beş yaş altındaki çocuklarda daha sık görülmektedir ve insidansı 6,1/100.000'dir (4, 5, 28). Altı ay altı çocuklarda %5'ten az görülür (31). Küçük infantların böbreklerinde HÜS gelişiminde rol oynayan Gb3 reseptörlerinin daha az olduğu gösterilmiştir (32). Yaz ve sonbahar aylarında, özellikle Haziran ve Eylül arası dönemde ve kırsal bölgelerde görülme oranı daha fazladır (5, 29). Tipik HÜS, sıklıkla sporadik olarak görülmekteyken, büyük salgınlar da bildirilmiştir. En sık bulaşma yolunun hayvan dışkıları ile kontamine gıdalarla olduğu bilinmektedir (31). Bu yolla, 2011 yılında Almanya'da yaşanan büyük salgın sonucu toplam 3842 kişi etkilenmiş, 845'inde HÜS gelişmiş ve 53 ölüm bildirilmiştir. Bu salgından sorumlu olan serotip *E. coli* O104: H4 olmuştur ve %80 oranında erişkinleri ve sosyoekonomik düzeyi yüksek bireyleri etkilemiştir (33-35). Avustralya'da *E. coli* O111 serotipi ile hemorajik kolit ve HÜS'e neden olan bir salgın yaşanmıştır (36). Daha az sıklıkta farklı serotipler (O121, O145, O26, O113, O103 gibi) ile de HÜS olguları bildirilmiştir (37, 38). *Shigella dysenteriae* Tip 1'in sebep olduğu STEC HÜS vakaları Hindistan, Bangladeş ve Güney Afrika'da görülmekte olup STEC enfeksiyonuna ikincil gelişen HÜS'e oranla nadirdir (39-41).

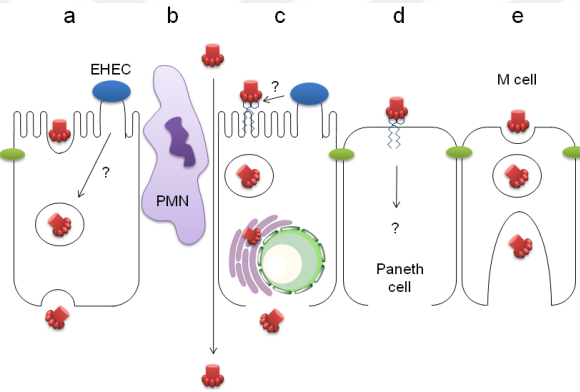
### 2.1.1.2. Patogenezi

*Escherichia coli* normal bağırsak florasında bulunan fakültatif anaerob gram negatif basildir. İnsanlarda enfeksiyon, sıklıkla ot yiyen hayvanların dışkısı ile temas etmiş gıdaların yenmesi ile oluşur. Bu hayvanların etleri yanlış kesim yöntemleri ve hijyen kurallarına yeterince dikkat edilmemesi nedeni ile dışkı ile kontamine olabilir. Hayvan dışkısı besin zincirine katılarak hastalığın yayılmasına neden olur (42). Ayrıca yakın temas ile kişiden kişiye ve anneden bebeğe geçiş mümkündür (43, 44). Az pişirilmiş etler, iyi yıkanmamış veya kontamine su ile yıkanmış sebzelerin çiğ tüketimi, meyve suları, kontamine içme suyu, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri salgınların ortaya çıkmasına neden olabilir (42, 43, 45).

Bulaşmış gıdanın ağız yolu ile alınmasından sonra bakteri bağırsağa gider. *Shigella* tarafından üretilen toksin, Stx olarak adlandırılır (5). Bağırsakta Stx'lerin salınımı ve bir diğer virülans faktörü olan hemolizinin etkisi ile enterositler tarafından interlökin 8 (IL-8) ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin sentezi uyarılarak

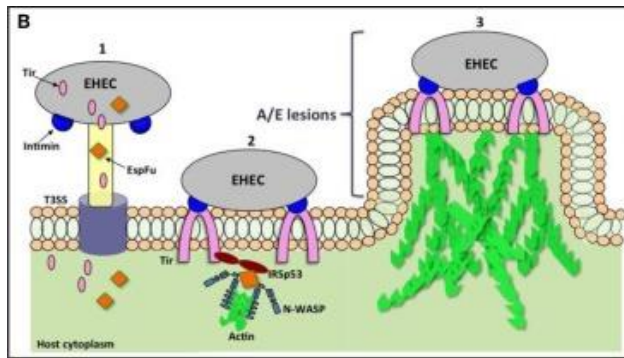


nötrofil ve makrofajların enfeksiyon alanına çekimi sağlanır. Bu fenomen, karakteristik kanlı ve bol ishale sebep olur (46). Stx'in bağırsak lümeninde üretildikten sonra epitel hücresi ile alttaki doku arasındaki sıkı bariyeri geçmesi gerekir. Enfeksiyonun erken döneminde Stx geçiş yolları Şekil 1'de tarif edilmiştir (47). Bu geçiş yollarından birisi "eae" geni tarafından kodlanan intimin adlı 97 kD ağırlığındaki dış membran proteini sayesinde EHEC'in GİS epitel hücrelerine yapışmasıdır (Şekil 2) (4). STEC enfeksiyonu çekum ve çıkan kolonda mukozal hasar ve ciddi inflamasyona neden olur. Bu nedenle Stx'in geç dönemde sızıntı yolu ile de bu bariyeri aşması muhtemeldir (47). Başka bir çalışmada Gb3 reseptörleri gibi *globotetraosilseramid* (Gb4) reseptörlerinin de insan barsak epitelinde toksinin taşınmasına aracılık ettiği gösterilmiştir (48).



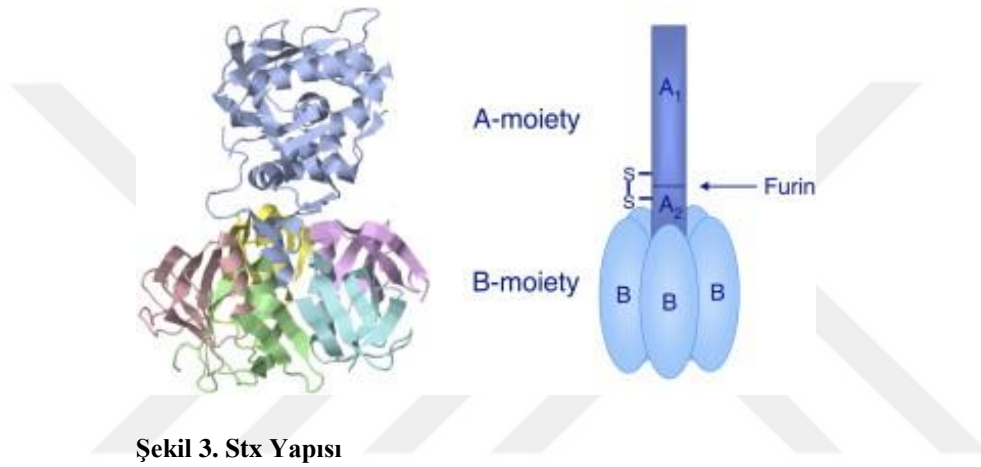
**Şekil 1. Stx'in Barsak Epiteli Boyunca Potansiyel Geçiş Yolları**

(a) Gb3 bağımsız transsitozis; (b) Nötrofil transmigasyonu 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 (47).



**Şekil 2. EHEC'in Barsak Epiteline İntimin Aracılığı ile Bağlanması**

*Escherichia coli* O157: H7 *Shigella dizanteri* tip 1'in ürettiği Stx ile benzer yapıda Stx1 ve Stx2 olarak adlandırılan iki ayrı toksin üretir. Stx1, Stx ile neredeyse aynı yapıdadır. Aksine Stx2, Stx ile sadece %55 sekans özdeşliği taşır ve daha şiddetli HÜS kliniği ile ilişkilidir (1, 8-10). Her üç toksin protein sentezini bloke ederek hücre ölümünü uyaran ortak bir mekanizma kullanır (11). Stx1 ve Stx2, 70 kDa ağırlığında AB5 holotoksinden oluşur. A alt birimi yaklaşık 32 kDa ağırlığında olup, A1 (28 kDa) ve A2 (4 kDa) olarak iki ayrı peptid içerir. B alt birimi 7,7 kDa ağırlığında beş adettir (Şekil 3) (49).

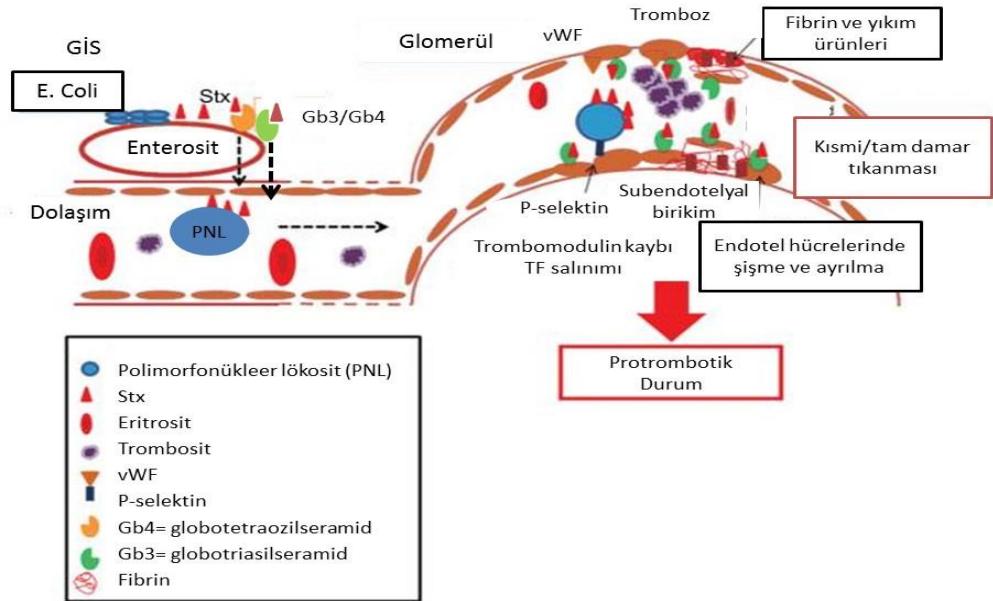


Ciddi sistemik enfeksiyon gelişmesi için Stx'in kan yolu ile hedef organlara gitmesi gerekmektedir (50). Ancak HÜS hastalarının serumunda serbest Stx gösterilememiştir (51). Stx'in barsaktan böbreklere taşınması tartışma konusu olmuştur. İn vitro deneylerde Stx'in eritrositler, trombositler ve aktive monositlere bağlandığı gösterilmiştir. Ancak daha yeni çalışmalar polimorfonükleer lökositlere Stx'in daha hızlı ve güçlü bağlanarak taşındığını göstermiştir (51, 52).

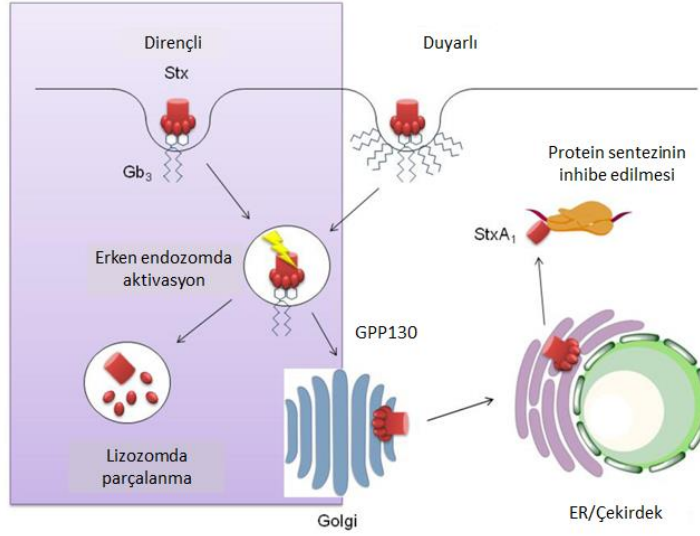
Sonuçta bu ekzotoksinler sindirim sistemi epitelinden emilir ve nötrofil, trombosit, eritrosit, monosit aracılığı ile taşınarak hedef organa ulaşır. Toksin, B alt grubu ile hedef organ epitelinde glikopeptid reseptörü olan Gb3'e bağlanır. İnsanlarda, bu Gb3 reseptörleri böbrek glomerül ve tübül hücreleri, beyin ve bağırsak endotelinde yoğun olarak bulunur. Çocuklarda HÜS'ün daha çok görülme sebebi erişkinlere göre daha çok Gb3 reseptörü taşıyor olması düşünülmüştür. Bunu kanıtlamak için yapılan bir çalışmada Stx1 bağlanmasının çocuklarda glomerül ve tübüllerde yetişkinlerde ise sadece tübüllerde olduğu gösterilmiştir (53, 54). Bu

ilişkiyi açıklamak için yapılan diğer bir çalışmada yaş ile Gb3 reseptör düzeyi arasında farklılık gösterilememiştir (55, 56). Başka bir çalışmada ise otopsi yapılan böbreklerdeki korteks ve medüller Gb3 içeriğinin yetişkinlerde infantlardan daha fazla olduğu bildirilmiştir (32).

Shiga toksin 1 ve 2'nin etki mekanizmaları arasındaki farklar tam olarak bilinmemekle birlikte Gb3 reseptör üzerinde farklı epitoplara bağlandığı düşünülmektedir. Bu durum afinite ve kinetik bağlanma farkı yaratır. (4, 57). Shiga toksin 1 Gb3'e kolay bağlanıp ayrılırken, Stx2 yavaş bağlanıp yavaş ayrılır. Bu durum toksinin hücre içine girmesi için yeterli olan süreyi sağlamış olur (57). Bu kinetik farklılıklar Stx2'in in vitro insan endotel hücrelerinde Stx 1'den 1000 kat daha toksik olmasını açıklayabilir (58). Toksin B alt birimi ile hücreye bağlandıktan sonra A alt birimi hücre içine alınır. Erken endozomlar içerisinde GPP130'a bağlanarak geç endozom ve lizozomlara uğramadan retrograd transport ile golgi aygıtı ve endoplazmik retikulumla iletilir (59). A alt birimi A1 ve A2 olarak parçalanır. A1, hücre içine girdikten sonra bir N-glikozidaz enzimi olarak işlev görür, ribozomal RNA'dan adenin keserek protein sentezinin durmasına neden olur (18). Sonuçta endotel hasarı, hücre ölümü, enflamatuvar yanıtta artış ve trombosit aktivasyonu meydana gelir (Şekil 4-5) (12, 25, 60, 61).

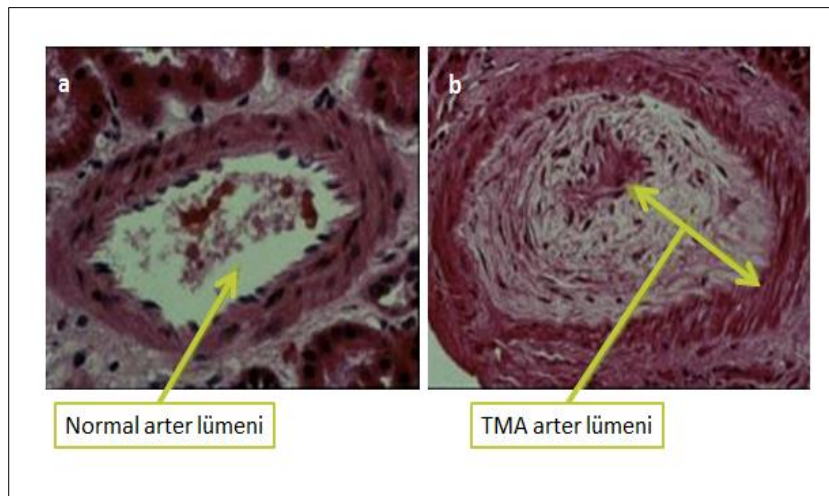


Şekil 4. STEC HÜS Patofizyolojisi (62).

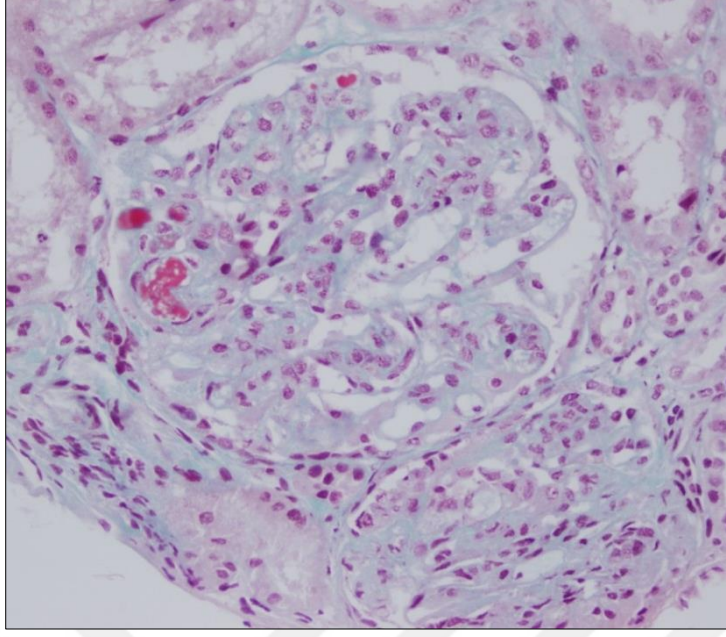


**Şekil 5. Shiga Toksinin Gb3 Bağlanması ve Hücre Ölümü (47).**

Patogenezdeki primer olay endotel hücre hasarıdır. Endotel tabaka altına protein ve hücre kalıntılarının toplanması ile endotelin şişmesi sonucu damar duvarı kalınlaşır ve etkilenen bölgede endotel ile bazal membran arasında ayrılma sonucunda boşluk oluşur ve damar lümeni daralır (Şekil 6) (4). Renal endoteldeki hasar, koagülasyonda rol alan doku faktörü ile endotelial alanı ve platelet agregasyonunda rol alan von Willebrand faktör (vWF) ile subendotelial alanı da etkiler. Bu HÜS'te mikrotrombozlara neden olur (18, 62). Patolojik incelemede glomerüler arteriyollerdeki trombüs gösterebilir (Şekil 7) (5).



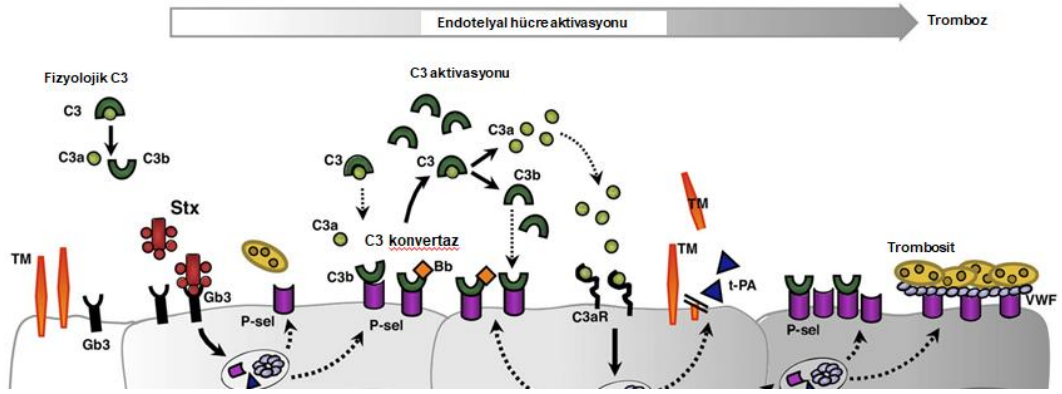
**Şekil 6. (a) Normal Arter; (b) Damar Kalınlaşması ve Lümen Daralması**



**Şekil 7. Glomerüler Arteriyollerdeki Trombüs Görünümü**

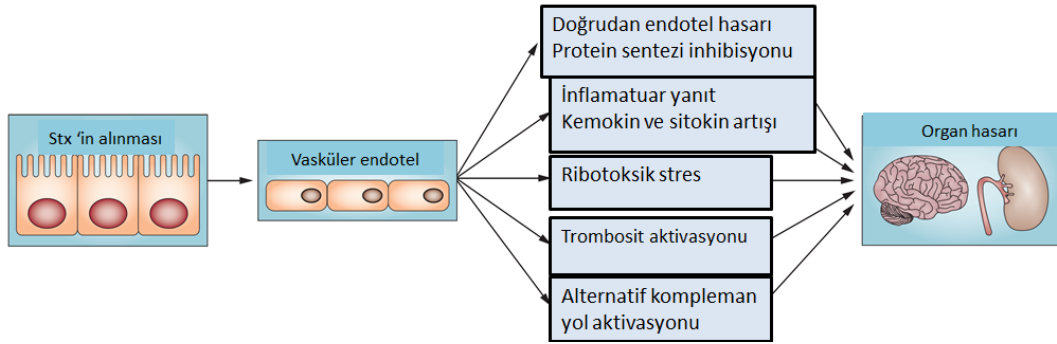
Hem iskemi hem de hasarlı endotelden salıverilen proinflamatuvar sitokinler tromboz ve doku hasarını daha da artırır. Bunlar da nötrofilleri, monositleri ve aktive makrofajları çekerler ve bu hücreler de TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin salınımına neden olur. Sitokinler aynı zamanda endotel hücrelerinin yüzeyindeki Gb3 ekspresyonunu da arttırarak apoptozun devam etmesine sebep olur (18).

Toksinin aynı zamanda adhezyon molekülü olan P-selektin ve kompleman düzenleyici moleküllere etki ettiği düşünülmektedir (60). Stx kapiller endotelde P-selektin ekspresyonunu uyarır. P-selektin alternatif yolak üzerinden kompleman 3'ü (C3) bağlayıp aktive ederek mikrotrombüs formasyonuna neden olur (63). Son zamanlarda STEC HÜS'ün patofizyolojisinde komplemanın da rol alabileceği söylenmektedir (Şekil 8) (63). Alternatif kompleman yol aktivasyonunun STEC HÜS patogenezinde rol aldığına dair yayınlar mevcuttur (64, 65).



Şekil 8. Stx'in Kompleman İlişkisi (63).

Sonuç olarak Stx'in direk toksik etkisi yanında, sitokin salınımı, P selektin ve kompleman aktivasyonu gibi yollar da endotel hasarına neden olarak TMA'yı tetiklemektedir (Şekil 9) (61).

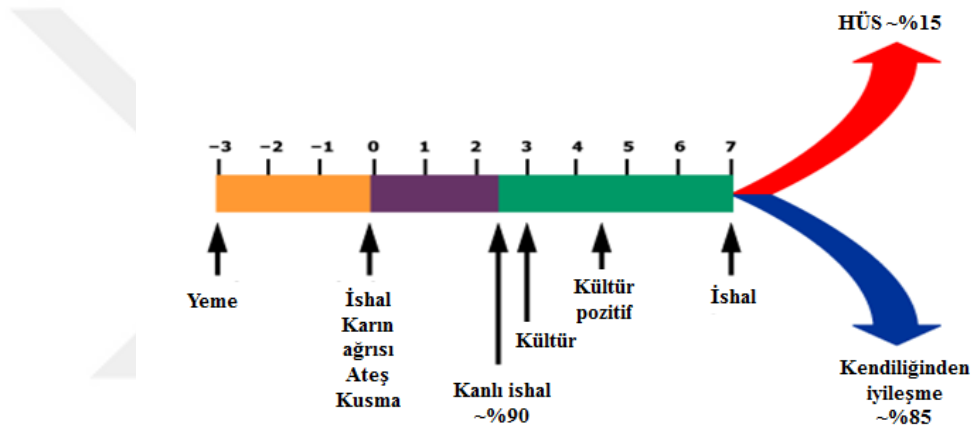


Şekil 9. STEC HÜS'te Organ Hasarına Neden Olan Stx Patofizyolojisi

### 2.1.1.3. Klinik

Shiga toksin ilişkili HÜS, ishal sonrası gelişen akut böbrek hasarı ile karakterize bir hastalıktır. EHEC maruziyeti sonrası hastalık gelişme süresi bir ile sekiz gün arasında değişmekle beraber ortalama üç gündür. Hastalık tipik olarak karın krampları ve kansız ishal ile başlar. İshal, genellikle bir veya iki gün içerisinde vakaların %70'inde hemorajik hale gelir (4, 66). Vakaların %30-60'ında kusma, %30'unda ateş görülür. Yüzde 80-90 olguda ishal kendi kendini sınırlar veya semptomların başlamasından itibaren beş ile sekiz günde kaybolur. STEC enfeksiyonu sonrası olguların %5-15'inde HÜS gelişir (Şekil 10) (5). Genellikle ishal

başlamadan ortalama altı gün sonra HÜS gelişir. Özellikle beş yaş altı hastaların dışkılarında STEC enfeksiyonu sonrası mikroorganizma atılımı birkaç hafta devam edebilir (23). İncelenen dışkı örneklerinin sadece yarısında dışkıda lökosit bulunur (5, 67). Bakterinin serotipi (O157:H7), toksinin tipi (Stx2), hastanın yaşı (<5 yaş), antimotilite ilaç kullanımı, ateş, ciddi ishal, kız cinsiyet, yüksek lökosit sayısı, antibiyotik kullanımı ve genetik etmenler HÜS gelişmesini etkileyen risk faktörleri olarak sayılabilir (5, 25, 68). STEC enfeksiyonu sırasında görülen ilk anomali trombositopeni olup trombosit sayısında düzelme remisyonun en önemli göstergesidir (69).



Şekil 10. STEC Sonrası İshal ve HÜS Gelişimi

Asıl klinik başvuru, akut böbrek hasarı bulguları ve hematolojik bulgular ile olur. İştahsızlık, bulantı, kusma, ateş ve ödem eşlik edebilir. Tanı gecikirse, yaşamı tehdit eden hiperkalemi ( $\geq 6$  mg/L), asidoz (serum bikarbonat  $<15$  mg/L), volüm fazlalığına ikincil ciddi hiponatremi ( $<125$  mg/L) ve arteriyel hipertansiyon görülebilir. Akut böbrek hasarı glomerüler TMA ile ilişkilidir. Preglomerüler arteriyoller ve glomerüler kapillerler etkilenmiştir (23). Hastalığın hematolojik bulguları MAHA'ya bağlı olarak solukluk, halsizlik, çarpıntı ve nadiren trombositopeniye bağlı olarak kanama ve döküntüler şeklinde olabilir. (21). Aneminin özellikleri, hemoglobinin 9 g/dL'den düşük, direkt Coomb's testinin negatif, retikülosit sayısının ve serum LDH düzeyinin yüksek, serum haptoglobulin düzeyinin düşük olması ile beraber periferik kan yaymasında parçalanmış

eritrositlerin (miğfer hücreleri, şistositler) görülmesidir (23). Trombosit sayısı 150.000/mm<sup>3</sup>'ten sıklıkla 60.000/mm<sup>3</sup>'ten düşüktür (23, 70). Bu durum HÜS üçlüsü (anemi; Hb<9 g/dL, trombositopeni; trombosit<150.000/mm<sup>3</sup> genellikle 30.000-60.000 mm<sup>3</sup>, akut böbrek hasarı; yüksek kreatinin düzeyi) olarak adlandırılır.

Trombotik mikroanjyopati gelişimi böbrek dışı organlarda da iskemik hasara neden olur. En önemlisi nörolojik tutulum olup, mortalite ve morbiditeye önemli katkıları vardır. Nörolojik tutulum STEC HÜS'ün yaşamı tehdit eden akut bir komplikasyonudur ve ani ölüme neden olabilir. Nörolojik tutulum STEC HÜS hastalarının %20-25'inde görülür. Hastalık uyuşukluk, apne, koma, nöbetler, kortikal körlük ve hemiparezi gibi geniş bir yelpazeyi içeren nörolojik bozukluklar ile kendini gösterebilir. Nörolojik komplikasyonların sıklığı ve şiddetinin kanlı ishal ve gastrointestinal semptomların derecesi ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (61).

Pulmoner tutulum bulguları sıklıkla sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ödem, plevral mayi, pulmoner alveolar hemoraji ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) şeklinde görülebilir (71). Hemolitik üremik sendromun akut pulmoner tutulumu ile ilgili sayılı yayın vardır (72, 73).

Sindirim sistemi tutulumu sıkça görülmekte olup, hemorajik kolit, ileum/kolon delinmesi, rektal prolapsus, kolestaz, pankreatit, geçici diyabet ve peritonit şeklinde olabilir (74). Amilaz ve lipaz seviyesindeki asemptomatik artışlar oldukça yaygın görülür ve enteral beslenme için kontrendikasyon değildir (75). Pankreatit, HÜS vakalarının yaklaşık %2'sinde görülür (76). Diyaliz ile düzelmeyen asidozda iskemik ve nekrotik barsak problemi akla gelmelidir (77). Kısa sürede oluşan ağır hemoliz nedeniyle safra kesesinde geçici bir safra çamuru ve eşzamanlı safra kesesi taşı meydana gelebilir (74).

Batı ABD'de 1993 yılındaki O157:H7 salgınında yaklaşık %10 oranında kardiyak tutulum tespit edilmiştir (71). Konjestif kalp yetmezliği erişkinlerde daha sık görülmektedir. Myokard iskemisine bağlı Troponin I yüksekliği görülebilir (78).



#### 2.1.1.4. Tanı

İki hafta içinde ishal öyküsü olan bir hastada aniden ortaya çıkan MAHA, trombositopeni ve böbrek hasarı varlığında klinik olarak STEC HÜS'ten şüphelenilir. Bu amaçla hızlı bir şekilde dışkı alınıp özel olarak test edilmelidir. Dışkıda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), serolojik testler ile Stx gösterilmesi, serumda *E. coli* O157: H7 antikor titresi ya da dışkı kültürleri yapılmalıdır (25). Shiga toksin ilişkili HÜS vakalarının sadece %60'ında Stx izole edilebilmesi nedeniyle dışkıda toksinin gösterilememesinin dışlayıcı kriter olmadığı düşünülmektedir (30, 79).

Tablo 1'de HÜS tanısı ve ayırıcı tanısı için kullanılan testler özetlenmiştir (27, 80).

**Tablo 1. Tanı Algoritması**

---

<b>Birinci Basamak Testler</b>
İshal (+) olgularda STEC için tarama → negatif → STEC-HÜS olasılığı düşük
ADAMTS13 aktivitesi → normal → TTP dışlanır
PT, aPTT, fibrinojen → normal → DİK dışlanır
Pnömonok antijeni ve kültürlerde <i>Streptococcus pneumoniae</i> → negatif → Pnömonok ilişkili HÜS dışlanır
H1N1 ve İnfluenza → normal → H1N1 ve influenza ilişkili HÜS dışlanır
Kan homosistein, idrar ve kan Metil Malonik Asit → normal → herediter kobalamin defekti dışlanır
Serum C3 ve C4 → C3 ↓ ve C4 normal → alternatif kompleman yolu defekti düşünülür
<b>İkinci Basamak Testler</b>
Anti-CFH antikorları → pozitif → anti-CFH antikor HÜS
CFH, CFI, CFB düzeyleri
CFH, CFI, MCP, C3 ve CFB mutasyonları
<b>Üçüncü Basamak Testler</b>
Geniş mutasyon taraması

---

#### 2.1.1.5. Tedavi

Geçmişle kıyaslandığında STEC HÜS için halen kanıtlanmış özgül bir tedavi yoktur. Öncelikli olan destek tedavisinin verilmesidir. Yoğun bakım ve destekleyici tedavi ile HÜS hastalarının mortalitesi azalmıştır. Bu sebeple tüm HÜS hastalarının nefroloji bölümünün takibini altında gerekirse yoğun bakımda da izleminin

yapılabileceği merkezlere gönderilmesi gerekmektedir (25). Özellikle sıvı elektrolit tedavisi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Ciddi hemoraji veya yapılması gerekli cerrahi müdahale olmadığı müddetçe trombosit süspansiyonu verilmesi kontrendikedir. Bu yaklaşımın mantığı, transfüze edilen trombositlerin mikrovasküler trombozu kötüleştirebileceği ve dolayısıyla hastalığın gidişatını ağırlaştıracağı teorik ihtimaline dayanmaktadır (81, 82). Diyaliz uygulanması ve taze donmuş plazma verilebilmesi için gerekli büyük bir santral venöz damar yolu açılmalıdır (25).

Almanya'daki *E. coli* O104: H4 salgını esnasında Eculizumab (Ecu) kullanımını nedeniyle azitromisin profilaksisi kullanan hastalarda bakterinin dışkı ile atılımının azaldığı, bulaştırıcılık süresinin kısaldığı ve hastaların sosyal aktivitelerine daha hızlı dönebildiği ancak HÜS sıklığının ve semptomlarının azalmadığı gösterilmiştir (83). Başka bir çalışmada ise bu hastaların sıvı kültürlerinden izole edilen O104:H4 suşu siprofloksasin, meropenem, fosfomisin ve kloramfenikol ile muamele edilmiş ve bu antibiyotiklerin toksin salınımını azalttığı görülmüştür (84).

Shiga toksin ilişkili HÜS tedavisinde plazma infüzyonu veya plazma değişimi yapılması hala tartışmalı konular arasındadır. Plazma kullanımı yaygın olarak yapılmaktadır ancak etkinliğini kanıtlayan çalışmalar mevcut değildir (25). Nörolojik tutulumu olan olgularda yararlı olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (85).

Eculizumab, kompleman aktivasyonunu engelleyen bir monoklonal C5 antikorudur. İlk olarak, alternatif kompleman yolunu içeren bir diğer hastalık olan paroksizmal noktürnal hemoglobinüri tedavisi için kullanılmıştır (86). Kompleman ilişkili HÜS tedavisinde 2011 yılından beri kullanılmaktadır (18). Nörolojik tutulumu olan STEC HÜS olgularında kullanılabilir (87). Almanyada 2011 yılında görülen STEC HÜS salgınındaki ciddi üç olgunun Ecu tedavisi sonrası kurtarıldığı bildirilmiştir (25). Ülkemizde D + HÜS hastalarında kısa süreli, sınırlı doz Ecu uygulamasının hastalığın morbiditesi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (88).

Trombomodulin (TM), antikoagülan, antiinflamatuvar ve kompleman aktivitesini baskılayıcı etkileri olan bir endotelial membran proteindir (18). Hemolitik üremik sendrom hastalarının tedavisinde rekombinant insan TM'nin olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (89, 90).

Manganın HeLa hücrelerinde Stx1 intrasellüler değiş tokuşunu bloke ettiği ve özellikle Stx1'in toksik etkilerini inhibe ettiği rapor edilmiştir (59). Ancak, Mn Stx2'nin ne değiş tokuşunu ne de toksik etkilerini etkilememiştir. Bunun sebebi muhtemelen toksin değiş tokuş mekanizmalarındaki farklılıklardır (12, 91, 92). Manganın Stx1 aracılı HÜS için koruyucu ve tedavi edici ajan olup olmayacağına dair ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Her ne kadar uzun süreli Mn maruziyeti gerekli olmasa da toksisitesi açısından dikkatli olunması gereklidir (91).

Diğer tedavi seçenekleri arasında vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düşünölmektedir. Bazı araştırmacılar VEGF'in renal podositler tarafından sentezlendiğini ve Stx enjeksiyonunun farelerde bu sentezi inhibe ederek mikroanjiopatiye sebep olduğunu göstermişlerdir (93). Toksinlerin etki mekanizmasına ait bu keşif HÜS tedavisi için yeni araştırma perspektifleri açmıştır.

Akut dönem sonrası anjiotensin reseptör inhibitörleri kullanımının uzun dönemde proteinüri ve GFR üzerinde olumlu sonuçları görölmüşür (94, 95).

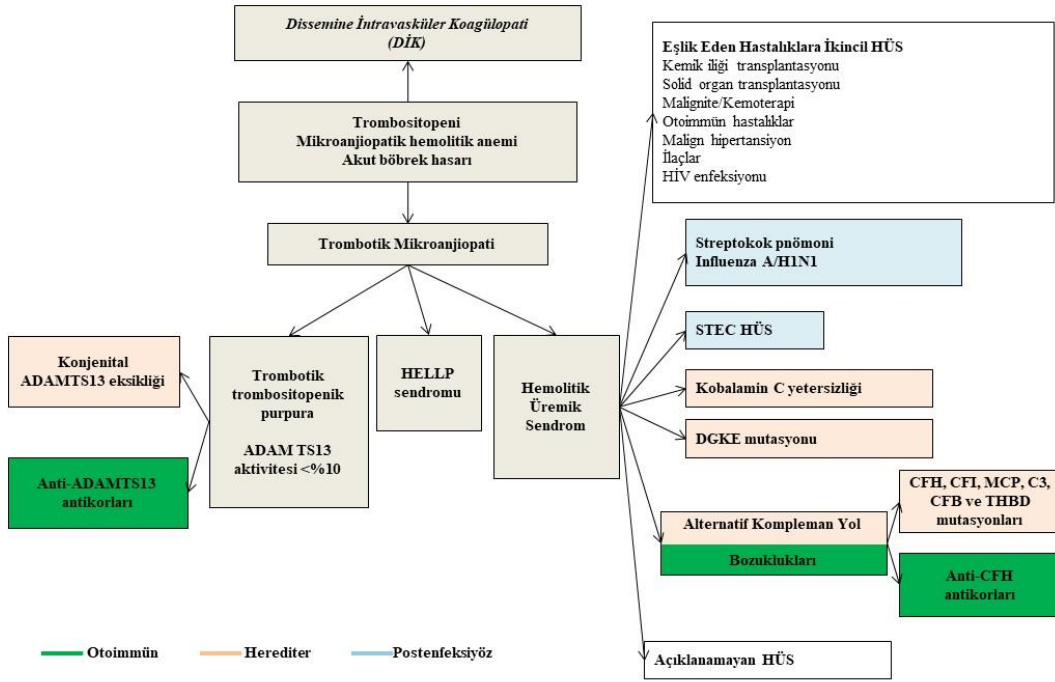
#### **2.1.1.6. Prognoz**

Shiga toksin ilişkili HÜS benign seyirli olmayan %70 oranında eritrosit transfüzyonu, %50 oranında diyaliz, %25 oranında inme, nöbet, koma gibi nörolojik semptomların göröldüğü bir hastalıktır (4). Sanayileşmiş ölkelerdeki gelişmiş diyaliz ve yoğun bakım imkanına rağmen tipik HÜS'e bağlı mortalite oranı %3-5'dir (96-98) Ölümlerin çoğu böbrek dışı nedenlerle olmaktadır. Uzun dönemde hastaların %39'unda böbreğe ait sekeller (hipertansiyon, idrarda protein bulunması, düşük GFR), %4'ünde nörolojik sekeller (nöbet, fel, koma, motor defisit) görölmektedir (99, 100). Tipik HÜS hastalarının uzun dönem prognozunu inceleyen bir çalışmada son dönem böbrek yetmezliği oranı %12 bulunmuştur (101). Kalıcı renal hasar ile hastanın anürik kaldığı gün sayısı ve akut faz sonrası bir yıllık kontrollerde proteinüri varlığı arasında prognostik açıdan yakın bir ilişki vardır (102). Akut ciddi hastalık, özellikle merkezi sinir sistemi belirtileri ve diyaliz ihtiyacı kuvvetle kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (101, 103). *S. dysenteriae* enfeksiyonunun neden olduğu HÜS bakteriyemi, septik şok, sistemik intravasküler koagölasyon ve akut kortikal nekroz

gibi ciddi komplikasyonlar ile birlikte %15-30 oranında akut mortalite ve %40 oranında kronik böbrek hastalığına ilerleme riski taşırlar (41).

### 2.1.1.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile başvuruabilecek tüm hastalıklar düşünülmelidir. TMA ve dissemine intravasküler koagülopati (DİK) bu bulgularla prezente olabilen heterojen hastalıklar grubudur. Bu nedenle DİK ve tüm TMA yapan tüm hastalıklar akla getirilmeli ve ona göre ayırıcı tetkikler planlanmalıdır (Şekil 11) (Tablo 1).

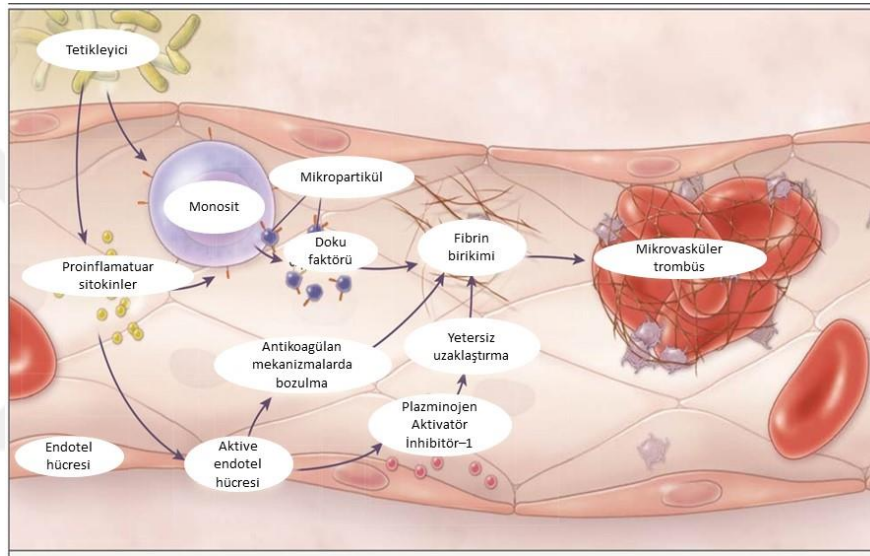


Şekil 11. TMA Sınıflandırması ve Ayırıcı Tanı (24), Değiştirilerek

### 2.1.1.8. Dissemine İnvasküler Koagülopati

Dissemine intravasküler koagülopati, diğer adıyla tüketim koagülopatisi, sepsis, travma, yaygın doku hasarı, malignite veya şok gibi farklı patolojilere ikincil olarak gelişebilen, koagülasyonun patolojik aktivasyonu ve koagülasyon proteinleri ve trombositlerin tüketimini takiben kanamalarla seyirli, mortalitesi yüksek bir klinik

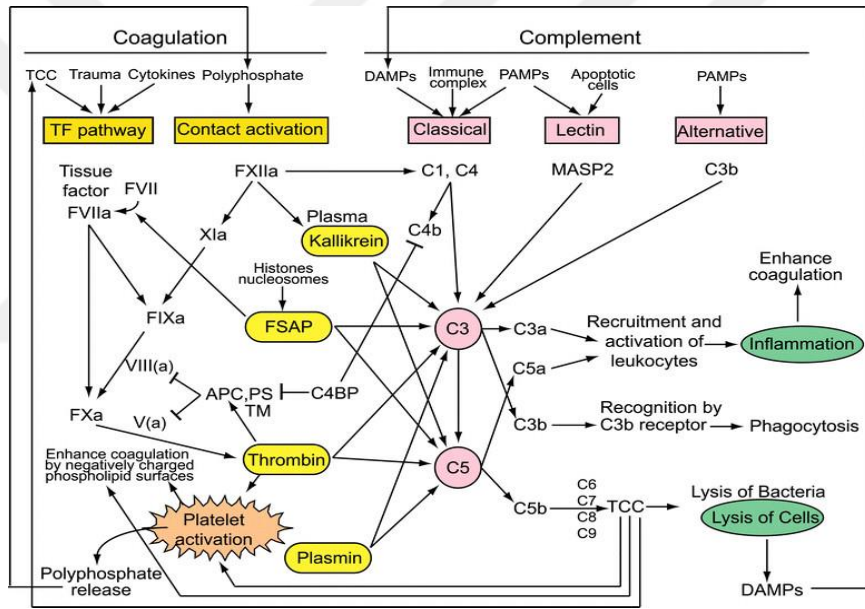
tablodur (104, 105). Bu olayı başlatan en önemli neden doku faktörünün çeşitli nedenlere bağlı olarak kana geçmesidir. Sistemik inflamasyona (enfeksiyonlar, fungemi, yanık ve ciddi travmalar) bir yanıt olarak, monosit ve endotel hücrelerinden doku faktörü üretimi artabileceği gibi, yabancı hücrelerin yüzeyinde bulunan (malign hücreler, plasenta gibi) doku faktörü de DİK'ı başlatabilir. Laboratuvar bulgusu olarak trombositopeni, fibrinojen düşüklüğü, D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinde artış, uzamış protrombin, aktive parsiyel tromboplastin ve trombin zamanı saptanır (104). Şekil 12'de DİK gelişimi şematize edilmiştir.



**Şekil 12. DİK'te Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi, Trombositopeni ve Organ Hasarı**

Kompleman sistemi, koagülasyon ve fibrinolizis kaskadı çeşitli kademelerde birbirleri ile etkileşim içerisindedir (Şekil 13). Koagülasyon sistemi kabaca ekstrinsek ve intrinsek yol olarak ayrılmıştır. Ekstrinsek yol terminal kompleman kompleksi, travma ve bazı sitokinler tarafından uyarılmaktadır. Her iki yol trombin üretecek olan FXa ortak noktasında birleşir. Trombin, trombositlerin güçlü bir uyarıcısıdır. Trombosit aktivasyonu sonucu ortaya çıkan polifosfat koagülasyon kaskadının uyarılmasını artırır. FXIIa komplemanın klasik yolunu aktive edebilir. Aynı zamanda C3 ve C5 aktivasyonunu sağlayan kallikreini aktive edebilir. Plazma hyalüronan bağlayıcı protein olarak da bilinen FVII aktive edici proteaz, trombin ve plazmin gibi diğer pıhtılaşma ve fibrinoliz ürünleri de C3 ve C5'i aktif hale getirebilir. Dolaşımdaki hasar ilişkili moleküler patern, patojen ilişkili moleküler

patern (PAMP) ve immün kompleksler komplemanın klasik yolunu aktive eder. PAMP ve apoptotik hücreler lektin yolu aktive eder. PAMP alternatif yolağı aktive eder. Koagülasyon ve kompleman sistemleri arasındaki yoğun etkileşim düşünüldüğünde, biri olmaksızın diğerrinin aktive olabilmesi mümkün görünmemektedir. Bu nedenle DİK ve TMA'nın da dahil olduğı tüm trombotik bozukluklarda kompleman aktif hale gelir böylece her iki durumda da trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve mikrovasküler tromboz gelişebilir. TMA'da mikrotrombüsler trombosit agregatlarından meydana gelir, koagülasyon sistemi sağlamdır (104). Bu özellik TMA'nın DİK'ten ayırt edilmesinde büyük önem taşır.



**Şekil 13. Kompleman Sistemi, Koagülasyon ve Fibrinolis Kaskadı Arasındaki Etkileşim**

Dissemine intravasküler koagülopatinin erken tespit edilmesi ve altta yatan nedene yönelik tedavinin hızla başlatılması yaşam oranını arttırmaktadır. Ayrıca, hasta klinik olarak kanıyorsa, kan komponentleri ile (trombosit, taze donmuş plazma, kriyopresipitat, vb.) desteklenmelidir. Trombozun ağırlıkta olduğı bazı durumlarda heparin tedavisi verilmesi gündeme gelebilmektedir.

## **2.1.2. Atipik HÜS**

### **2.1.2.1. Epidemiyoloji**

Tüm HÜS vakalarının %5-10'unu aHÜS oluşturmaktadır (4). Ancak STEC HÜS'e oranla daha ağır sonuçlarla ilişkilidir. Genetik ya da edinsel nedenlerle gelişebilir (4, 25, 96). Her yaşta görülmekle birlikte erişkinlerde daha sıktır. Erişkinlerde kadın üstünlüğü varken çocuklarda aHÜS görülme oranı kız ve erkeklerde eşittir. Neonatal dönemden yaşlılık dönemine kadar her yaşta görülebilir (106-108). Pediatrik hastalarda aHÜS %70 oranında ilk iki yaşta başlar. Olguların %25'i ise altı aydan öncedir. Altı aydan önce STEC HÜS'ün görülmesi nadirdir. Bu sebeple altı aydan önce görülen HÜS vakaları aHÜS'ü düşündürür (25, 27, 106). Yapılan bir çalışmada, kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör I (CFI), membran kofaktör protein (MCP veya CD46) mutasyonlarına bağlı gelişen aHÜS'ün ortalama başlangıç yaşı sırasıyla altı ay, iki ay, dört buçuk yıl olarak bulunmuştur. CFH ve CFI mutasyonlarına bağlı aHÜS gelişiminin belirgin bir şekilde daha erken yaşta ortaya çıktığı gösterilmiştir (106). Pratikte 3 aydan önce görülen olgular CFH veya CFI mutasyonunu düşündürür (109). ABD'de yapılan yeni bir araştırmaya göre, aHÜS insidansı STEC HÜS insidansının onda biri kadar olup, 2/1.000.000'dir (110, 111)

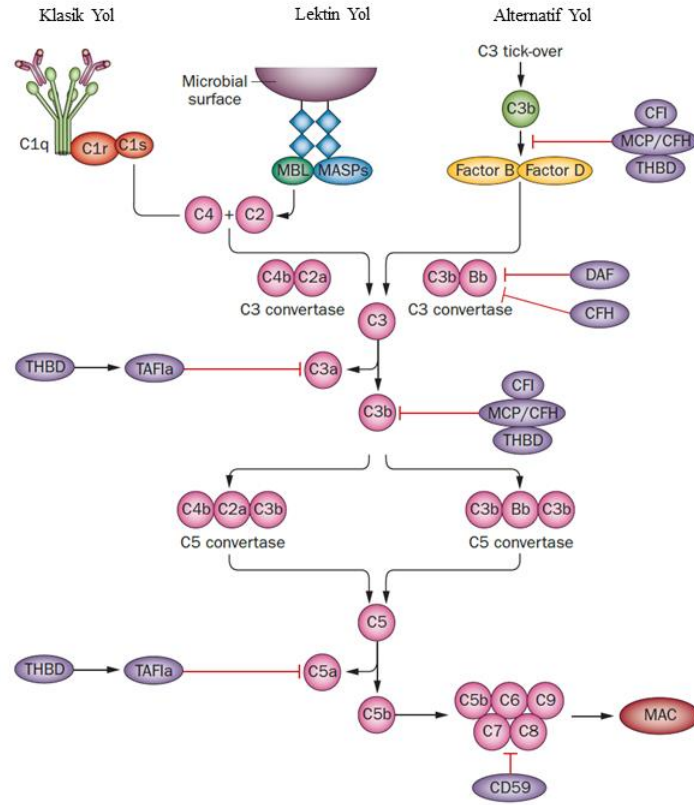
Atipik hemolitik üremik sendrom erişkinlerde %50, çocuklarda %80 oranında solunum yolu enfeksiyonu veya ishal gibi bir enfeksiyonun tetiklemeyle ortaya çıkmaktadır. Bu durum aHÜS ile STEC HÜS ayrımını güçleştirir ve ishal varlığı sonrası gelişen hastalığın aHÜS'ü ekarte ettiremeyeceğini gösterir (109). Gebelik gibi bazı durumlar da aHÜS gelişimini tetikleyebilir (112, 113).

### **2.1.2.2. Patogenez**

#### **2.1.2.2.1. Kompleman Yol Bozuklukları**

Atipik HÜS patogenezini genellikle kompleman sistemi ile ilişkilidir. Kompleman bakterilere karşı savunmada rol alan ana sistemlerden biridir. Klasik

yol, lektin yolu ve alternatif yol olarak adlandırılan üç farklı yol ile aktive edilir (27, 114) (Şekil 14). Klasik yol immün kompleks, lektin yolu mikroorganizmalar tarafından uyarılarak aktive olurken alternatif yol sürekli aktiftir. Bu üç yol C3'ün parçalanma noktasında birleşirler. Alternatif yolda C3b kompleman faktör B (CFB)'yi bağlar ve daha sonra bir C3 dönüştürücü olan C3bBb'yi oluşturmak üzere faktör D tarafından parçalanır. C3bBb, amplifikasyon döngüsünü ve C5 konvertaz (C3bBb(C3b)) oluşumu sağlar. C5'in bölünmesi ile meydana gelen C5b bileşeni, opsonizasyon, fagositoz ve bakterilerin lizisini indükleyen C5b-9'u yani membran atak kompleksini (MAC) oluşturur (27).



Şekil 14. Kompleman Sistemi (60).

Düşük C3 düzeyi ve HÜS arasındaki ilişki ilk olarak 1973 yılında Cameron tarafından tanımlanmıştır (114). Hem ailevi hem edinsel aHÜS hastalarında C3 düşüklüğü olabileceği 1974 yılından beri bilinmektedir (115-117). Buna karşılık C4 düzeyleri normaldir (115). Son 10 yıl içerisinde aHÜS hastalarında kompleman sistem proteinlerini kodlayan genlerde ciddi mutasyonlar tespit edilmiştir (25).



Alternatif kompleman yolunun düzenleyici proteinleri olan CFH, CFI, MCP ve TM ile C3 konvertaz proteinleri olan C3 ve CFB hastalığın patojenezinde rol alır (27). Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar alternatif kompleman yolunun kontrolsüz aktivasyonuna neden olur (3, 27). Düzenleyici proteinleri kodlayan CFH, CFI ve MCP üzerinde 120'den fazla mutasyon gösterilmiştir. Geniş hasta kitlesinin tarandığı bir çalışmada CFH, CFB, CFI, MCP ve C3 mutasyonlarının %41, kombine mutasyonların ise %3 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (118-120).

Düşük C3 düzeyi aHÜS hastalarının sadece %30-40'ında görülmüştür (107, 120, 121). Dolayısıyla normal C3 düzeyi aHÜS tanısını ekarte ettirmez. Azalmış C3 düzeyine rağmen normal C4 plazma konsantrasyonu komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunu göstermektedir. CFH ve CFI seviyelerindeki azalma CFH ve CFI mutasyonu olan hastalarda sırasıyla %50 ve %30 oranında görülür. Dolayısıyla CFH ve CFI seviyelerinin normal olması mutasyon olmadığını göstermez. Özetle C3, CFH ve CFI plazma seviyelerinin normal olması kompleman ilişkili HÜS tanısını dışlamaz. Ayrıca azalmış C3 düzeyi STEC HÜS ve S. pnömoni ilişkili HÜS'ün akut fazında da görülebilir (24). Kompleman bozuklukları ve kompleman protein düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir (27).

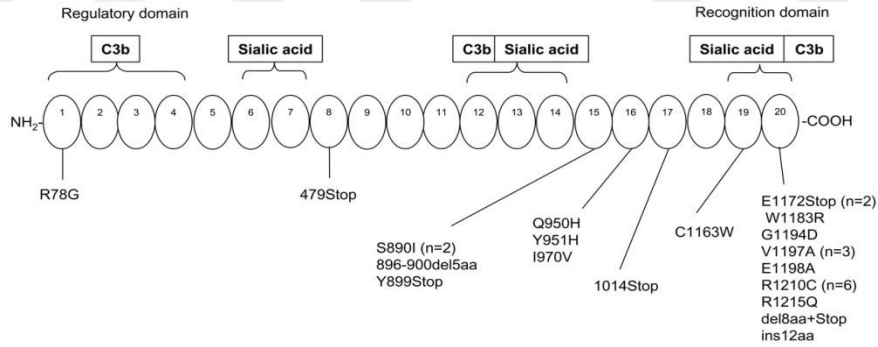
**Tablo 2. Kompleman Bozukluğu ile Giden aHÜS'de Kompleman Protein Düzeyleri**

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

#### **2.1.2.2.1.1. Kompleman Faktör H**

Kompleman faktör H, 20 adet kısa konsensüs tekrarı (SCR) ve üç adet C3b bağlama noktası içeren 155 kD boyutunda, kompleman sistemin düzenlenmesinde önemli rolü olan tek zincirli plazma glikoproteinidir (Şekil 15). Kompleman faktör H'nin vasküler endotel hücresi, eritrosit ve trombositlere bağlandığı bilinmektedir

(122-124). Kompleman faktör H geni kromozom 1q32'deki, kompleman aktivasyon regülatörleri kümesinde lokalizedir. Bu gen kümesindeki diğer proteinler arasında decay accelerating faktör (DAF veya CD55), kompleman reseptör 1 ve 2 (CR1, CR2), MCP, C4 bağlayıcı protein (C4bp), ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13), CFH ve CFH ile ilgili protein genleri (FHR1, FHR2, FHR3 ve FHR4) bulunur (125). Kompleman faktör H, C3b'ye bağlanarak Bb'nin C3b'ye bağlanması bloke ederek C3 konvertaz (C3bBb) ve properdin stabilize konvertaz'ın (C3bBbP) oluşumunu önler. CFH, proteaz CFI için kofaktör gibi davranarak C3b'nin iC3b, C3d ve C3c olarak bölünmesini sağlar (126). Kompleman faktör H yokluğunda alternatif yolun spontan aktivasyonu, kompleman komponentlerinden C3 ve faktör B'nin harcanmasına neden olur (127). Kompleman faktör H'nin tam eksikliğinde, hipokomplementemi gelişir. Bu da patojenlerle olan enfeksiyon riskini artırır. Piyojenik mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar oluşur. Ayrıca CFH eksikliği, sistemik lupus eritematozus (SLE), tip II membranoproliferatif glomerülonefrit ve kollajen tip III glomerülopatide de görülür (128).



**Şekil 15. Kompleman Faktör H**

Kompleman faktör H ile ilgili mutasyonun aHÜS ile ilişkisi ilk olarak Warwicker ve arkadaşları (129) tarafından 1998 yılında tanımlanmıştır. Kompleman ilişkili HÜS'te %20-30 oranla en sık görülen mutasyon CFH mutasyonlarıdır. Şimdiye kadar aHÜS'e neden olan 100'ü aşkın CFH mutasyonu tespit edilmiştir (130, 131). Hastaların çoğunda heterozigot mutasyon olup serum CFH ve C3 seviyeleri normal veya hafif azalmıştır (129). Olguların yaklaşık %30-50'sinde C3

düzeıı dūřıktır. Homozıgot mutasyon olan hastalarda ise serum C3, CFH ve CFB ve CH50 düzeylerinde dūřıklık vardır (132). Homozıgot veya bileşik heterozıgot CFH eksikliği olan hastalarda aHÜS erken yaşta ortaya çıkmaktadır (133). Prognozu kötü olup SDBY/ölüm görölme oranı %50-70, nakil sonrası nüks oranı %75-90'dır

#### **2.1.2.2.1.2. Kompleman Faktör H Antikorları**

Kompleman faktör H antikorlarına ikincil gelişen aHÜS'ün prognozu kötüdür. İlk kez 2005 yılında tanımlanmıştır. İmmunglobulin G yapıda anti CFH, CFH'a bağlanarak CFH'ın C3b ve hücre yüzeyine bağlanmasına engel olur (134). Atipik HÜS olgularının yaklaşık %6-10'unda pozitif bulunur. Aynı zamanda ciddi hemoliz, renal, hepatik ve nörolojik yetmezliğin aralarında olduğu böbrek dışı klinik tabloların artmış sıklığı ile karakterizedir. Kompleman faktör H antikorı olan hastaların %90-95'inde CFH benzeri protein 1 (CFHR1) ve CFH benzeri protein 3 (CFHR3)'te homozıgot bir mutasyon görölmektedir. Bu mutasyonun anti CFH antikorların gelişiminde patojenik bir rolü olduğu düşünölmektedir. Olguların çoğunda serum CFHR 1 ve CFHR 3 düzeyi dūřıktır (135-139). Kompleman faktör H antikorı olan 13 hastanın 5'inde CFH, CFI, MCP ve C3 mutasyonu varlığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Serum CFH düzeyi normal ya da dūřık olabilir. Yapılan bir çalışmada CFH düzeyinin %22 oranında azaldığı gösterilmiş ancak antikor titreleri ile CFH düzeyi arasında ilişki kurulamamıştır (137). Bir diğer çalışmada ise C3 dūřüklüęü ile antikor titresinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Olguların yaklaşık %40-60'ında C3 düzeyi dūřıktır. (107, 137). Kötü prognoz ve etkili spesifik bir tedavinin olması sebebiyle; semptomlar ortaya çıktıktan sonra hızla antikorların varlığına bakılması önemlidir. Erken tedavi daha iyi prognoz ile ilişkilidir. Çocuklarda görölme sıklığı erişkinlerden yüksektir. En sık 3-14 yaş arasındaki çocuklarda görölür. Son dönem böbrek hastalığına ilerleme riski %30-40, nüks oranı %40-60'dır (109, 134).

### **2.1.2.2.1.3. Membran Kofaktör Proteini**

Membran kofaktör proteini, kompleman aktivasyonunu ayarlayan ve yaygın şekilde eksprese olan bir transmembran glikoproteinidir. Vücut hücrelerinde C3b ve C4b'yi parçalamada CFI için bir kofaktör olarak görev yapar (140). Membran kofaktör proteini moleküllerinde dört SCR, bir serin-treonin-prolin'den zengin kısım, bir transmembran kısım ve bir sitoplazmik kısım bulunmaktadır.

Atipik HÜS hastalarında MCP ilişkili kırktan fazla mutasyon tanımlanmıştır (141-144). İlk olarak 2003 yılında Richards tarafından MCP mutasyonları tarif edilmiştir (144). Mutasyonların çoğu heterozigot, bir kısmı homozigot ya da birleşik heterozigottur. Lökositlerde azalmış MCP varlığı önemli bir tanı testidir (27). Homozigot mutasyon varlığında tam MCP eksikliği, heterozigot mutasyonlarda kısmi eksiklik görülür (25). Daha az sıklıkla MCP düzeyi normaldir, ancak protein işlevsizdir (27). Kompleman ilişkili HÜS olgularının %5-15'inde MCP mutasyonu saptanır. Çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür (107). Membran kofaktör protein mutasyonu olan hastalarda C3 düzeyi genellikle normaldir. Ancak İtalyan araştırmacılar %27 oranında C3 düşüklüğü rapor etmişlerdir (107). Serum C3 düşüklüğünün tespit edildiği MCP mutasyonu varlığında olgularda başka mutasyonlar eşlik ediyor olabilir (25). Genellikle 1 yaşından büyük çocuklarda ortalama 2-12 yaşlarında sık görülür (24). Böbrek hastalığı gidişatı en iyi olan gruptur. SDBY/ölüm görülme oranı %0-6 olup, nakil sonrası nüks oranı %20'den düşüktür (3, 107, 109).

### **2.1.2.2.1.4. Kompleman Faktör I**

Kompleman faktör I, 88 kDa ağırlığında hafif ve ağır zincirlerden oluşan iki zincirli serin proteazdır. MCP ve CFH varlığından C3b'nin alfa zincirinin parçalanmasına yol açarak alternatif kompleman sistemini düzenler (106, 109, 132, 145, 146).

Kompleman faktör I mutasyonları CHF ve MCP mutasyonlarına göre daha az (%4-10) görülür. İlk olarak 2004 yılında 3 hastada gösterilmiştir. Çoğu heterozigot olan 40'a yakın mutasyon tariflenmiştir (145, 146). Kompleman faktör I mutasyonu

olan hastaların %30'u en az bir tane aHÜS için bilinen MCP, CFH, CFB ve C3 mutasyonu gibi farklı bir genetik risk faktörü taşımaktadır (147). Olguların %20-30'unda C3 seviyesi, üçte birinde CFI seviyesi azalmıştır. CFI normalden C3 düşüklüğü görülebilir (107, 109, 145, 147). Genellikle 2 yaşından küçük çocuklarda sık görülür (24). Hastalığın gidişi CFH mutasyonlarından iyi ancak, MCP mutasyonlarından kötüdür. İki yıl içinde SDBY'ne gidiş %50-60'dır (3, 107, 146). Nakil sonrası nüks oranı %45-80'dir (24, 27).

#### **2.1.2.2.1.5. Kompleman Faktör B**

Kompleman faktör B mutasyonlarında C3b'ye aşırı bağlanan, C3 convertaz oluşumunu indükleyen ve CFH tarafından yıkımını zorlaştıran bir fonksiyon kazanımı gerçekleşir. Bu durum alternatif kompleman yolunun sürekli aktivasyonuna neden olur (139). Atipik HÜS olgularının %1-4'ünde bu mutasyon gösterilmiştir. Serum C3 düzeyi tüm hastalarda düşüktür. CFB düzeyi düşük veya normal olabilir. Kısıtlı sayıda hasta bildirim olmakla birlikte nakil sonrası tüm hastalarda greft kaybı ile sonlanan hastalık tekrarı görülmüştür (107, 109, 139, 148-150).

#### **2.1.2.2.1.6. Trombomodulin**

Trombomodulin endotel hücre yüzeyi üzerinde bulunan ve damar içi pıhtılaşmanın düzenlenmesinde rol alan bir transmembran proteindir (151). CFI aracılığı ile C3b inaktivasyonunda kofaktör olarak rol oynar. Mutasyona uğramış gen C3b inaktivasyonunu bozarak komplemanın aktivasyonuna neden olur. Kompleman ilişkili HÜS olgularının %3-5'inde heterozigot trombomodulin mutasyonu saptanmıştır. Serum C3 hastaların yaklaşık %60'ında düşüktür (107, 149, 152).

#### **2.1.2.2.1.7. Kompleman 3**

Serum C3 seviyelerinde düşüklükle giden heterozigot C3 mutasyonları HÜS olgularının %2-10'undan sorumludur. Şimdiye kadar çoğu heterozigot olan 28 mutasyon tespit edilmiştir. (149, 153, 154). Kompleman C3, CFB ile birlikte C3

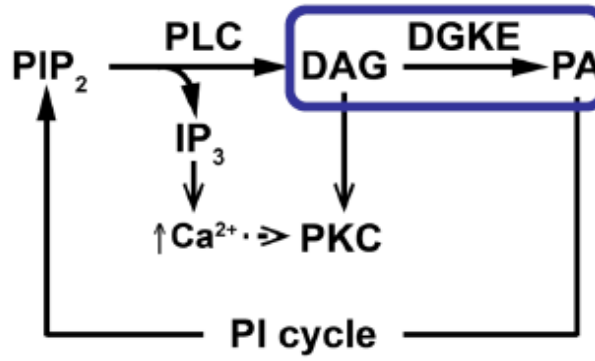
konvertazın aktif bölümlerini oluştururlar. Kompleman C3 mutasyonunda C3 konvertazın sürekli aktivasyonu görülür. Kompleman bozukluğu ile giden aHÜS'ün başlıca klinik özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir (24, 27, 28).

**Tablo 3. Kompleman Bozukluğu ile Giden aHÜS'ün Başlıca Klinik Özellikleri**

Gen	Sıklık (%)	Başlangıç Yaşı	Ölüm SDBY (%)	Nüks (%)	Nakil sonrası nüks (%)	Plazma tedavisi
CFH	20-30	Doğumda	50-70	50	75-90	Evet
CFI	4-10	Doğumda	50	10-30	45-80	Evet
MCP	5-15	>1 yaş	0-6	70-90	<20	Kuşkulu
C3	2-10	7 ay	60	50	40-70	Evet
CFB	1-4	1 ay	50	3/3?	100	Evet
THBD	3-5	6 ay	50	30	Bir hasta	Evet
Anti CFH Ab	6	7-11 yaş	30-40	40-60	Ab titresi yüksekse	Evet (+IS)

#### 2.1.2.2.2. Diaçil Gliserol Kinaz Epsilon Mutasyonu

Diaçil gliserol kinaz epsilon (DGKE) mutasyonu ilişkili HÜS'te ise kompleman sistemin standart bir üyesi olmayan DGKE genindeki mutasyonun HÜS'e neden olduğu gösterilmiştir. Polifosfoinozid (PIP<sub>2</sub>)'nin fosfolipaz C (PLC) ile parçalanması sonucu diaçilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>) meydana gelir. DGKE hücre içi lipit kinaz olup DAG'ın fosfatidik asite (PA) dönüşümünü sağlar (Şekil 16). Eksikliğinde araşidonik asit içeren DAG'ler protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonu ile trombozu teşvik ederler. Diaçil gliserol kinaz epsilon endotel, trombosit ve podositlerde bulunur ve DAG sinyalizasyonu sona erdirerek PKC yolunu düzenler (155, 156). Hemolitik üremik sendrom mekanizması büyük olasılıkla, DGKE fonksiyon kaybına bağlı olarak artan PKC'nin aktivasyonu ile protrombotik faktörlerin ve trombosit aktivasyonunun gelişmesi şeklindedir (156-158).



Şekil 16. DGKE Fonksiyonu

Yaşamın ilk yılında başvuran pediatrik vakaların önemli bir oranında aHÜS sebebi olarak DGKE geninde otozomal resesif mutasyonlar gösterilmiştir (156). Hastalık tipik olarak 1 yaşından önce başlayıp, tekrarlayan HÜS atakları görülür. Yaşamın ikinci dekadında son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. DGKE mutasyonları yaşamın ilk yılında başvuran aHÜS vakalarının %27'sinde gösterilmiş ve %50 oranında ailesel bulunmuştur.

Diaçil gliserol kinaz epsilon mutasyonu olan HÜS hastasının tedavi stratejisi henüz çözülmemiştir. Yapılan bir çalışma Ecu ve plazma değişiminin faydasının olmadığını (156), Japonya'da yapılan başka bir çalışma ise DGKE mutasyonu saptanan ve plazma tedavisine dirençli olan bir hastada Ecu tedavisinin başarılı olduğunu göstermiştir. (159). Altı denek üzerinde yapılan renal transplantasyon başarılı olmuştur (160). Halen mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ve konu üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

### 2.1.2.3. Klinik

Klinik yine STEC HÜS'teki gibi ani başlangıçlıdır. Çoğu zaman öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu, ishal gibi tetikleyici faktörler vardır (107). Küçük çocuklarda solukluk, genel durumda bozulma, beslenme problemi, kusma, yorgunluk, uyku hali ve bazen ödem gibi semptomlar görülür. Klinik olarak bilinen HÜS üçlüsü görülür.

Arteryal hipertansiyon, oligüri/anüriye ikincil gelişen volüm artışı ve TMA'nın böbrekte neden olduğu hiperreninemi sebebi ile ciddi ve sık görülmektedir.

Hipertansiyona ikincil kalp yetmezliği ve nörolojik semptomlar görülür. Başvuru sırasında çocukların yarısı diyaliz ihtiyacı duyar (27).

Böbrek dışı belirtiler hastaların %20'sinde görülür (106, 107). Nörolojik komplikasyonlar aHUS olgularının %10-48'ini etkiler ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (137, 161, 162). Sinirlilik, uyku hali, nöbetler, diplopi, kortikal körlük, hemiparezi veya hemipleji, şuur bulanıklığı, koma ile kendini gösterir. Kranial görüntüleme ile arteriyal hipertansiyonun neden olduğu posterior reversibl ensefalopati sendromu ve santral TMA gösterilebilir (161). Yapılan başka bir çalışmada, çocuklarda aHÜS atağı sırasında gelişen hipertansiyon, hiponatremi veya üreminin toksik etkilerine bağlı olabileceği kabul edilen konvülziyonların %17-24 oranında ve komanın %7-40 oranında görülebileceği bildirilmiştir (163).

Kardiyak mikroanjiopatinin neden olduğu myokard infarktüsü %3 hastada gösterilmiş ve ani ölümle ilişkili bulunmuştur (107, 164).

Hastaların %20'sinde subklinik anemi ile birlikte haftalar ve aylar içerisinde dalgalı seyir gösteren trombositopeni ve normal böbrek fonksiyon değerleri görülebilir (106). Bazı hastalarda anemi, trombositopeni görülmezken ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı, ciddi hipertansiyon ve nefrotik düzeyde proteinüri ile de seyredebilir.

#### **2.1.2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı**

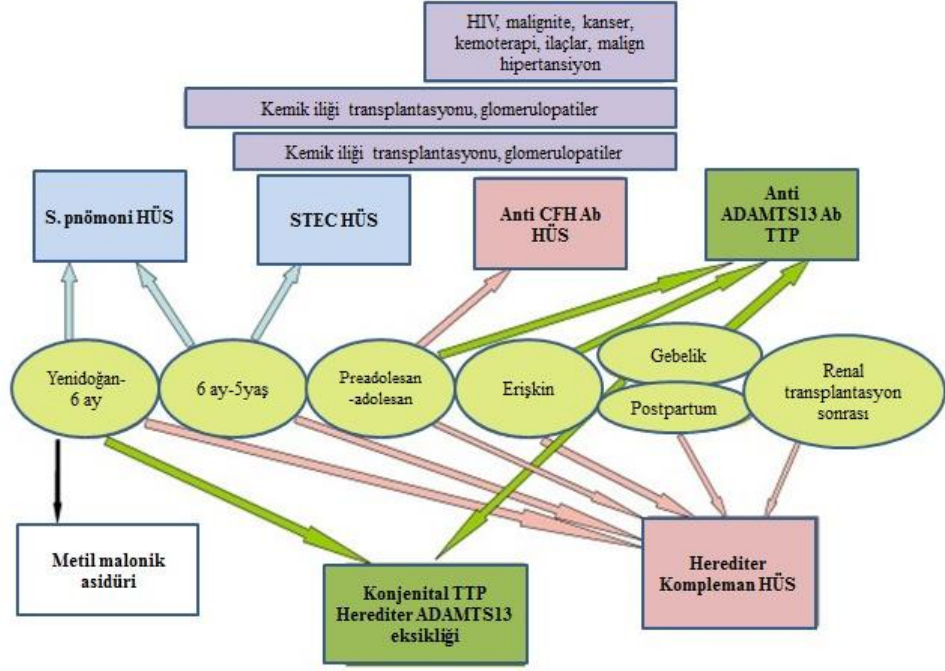
Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarına ait klinik ve laboratuvar bulguların varlığında kompleman sistemindeki bozukluğun gösterilmesi veya tekrarlayan HÜS atağı ile aHÜS tanısı konur. Kompleman sistemi anomalilerini taramak için mümkünse CH50 veya serum C3 ve C4 düzeylerinin belirlenmesi tanının ilk basamağını oluşturmaktadır. Serum C3 düşüklüğü uyarıcı bir bulgudur ancak serum C3 düzeyinin normal olması aHÜS tanısını dışlamaz. C4 tüm olgularda normaldir (Tablo 2) (132). Kesin tanı kompleman sistemine ait serolojik ve genetik testler ile konur. Serum CFH, CFI, CFB düzeyleri, anti- CFH antikor ölçümü ve kompleman proteinlerinin genetik mutasyonları bu amaçla yapılan tetkiklerdir. Ancak bu tetkikler yaygın olarak kullanılabilen ve kolay uygulanabilir nitelikteki tetkikler değildir. Şüphelenilen tüm hastalarda kompleman antikorları ve



mutasyonları bakılmalıdır. Ayrıca özellikle bir yaş altı ve tekrarlama eğilimi olan olgularda aHÜS'e neden olan ve kompleman sistemi ile ilişki olmayan DGKE mutasyonları da taranmalıdır.

Son veriler C5a ve soluble C5b-9 düzeylerinin aHÜS'ün akut fazında yüksek olduğunu göstermiş ve TTP ile aHÜS ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği düşünülmüştür (165).

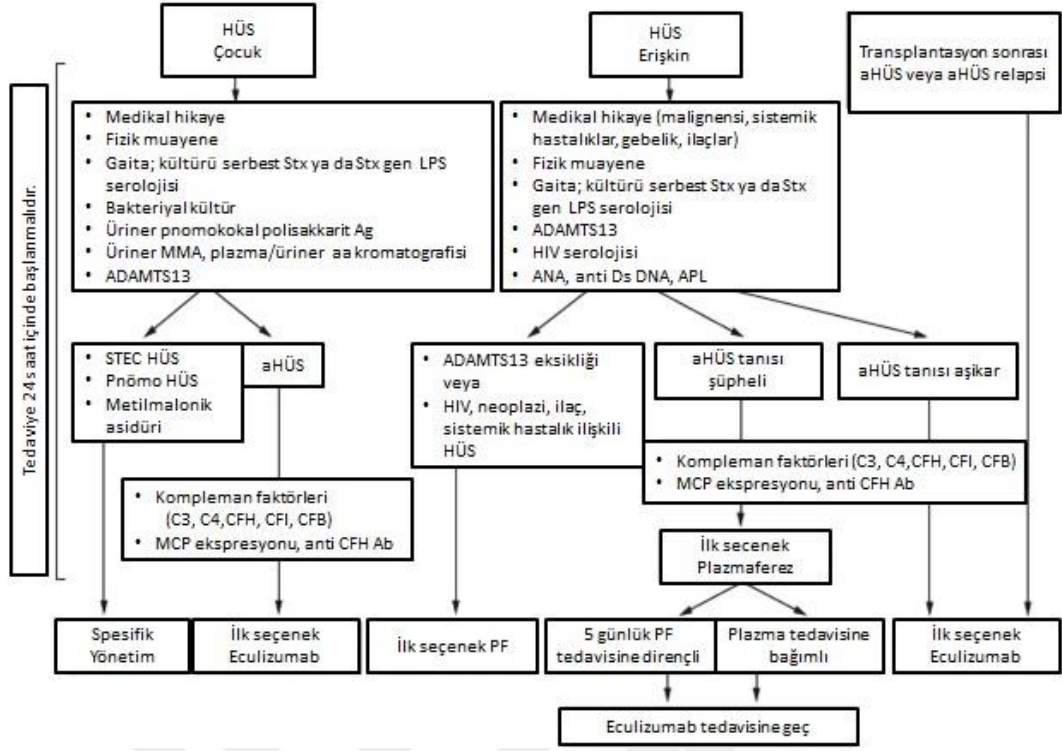
Yenidoğan ve altı aydan küçük çocuklarda ilk düşünülmesi gereken kompleman ilişkili aHÜS olup, pnömokok ilişkili HÜS, metilmalonik asidüri ve herediter konjenital TTP ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Altı ay ile beş yaş arası çocuklarda pnömokok ilişkili HÜS dışlanmalıdır. Bu yaş gurubunda en sık görülen STEC HÜS olup kompleman ilişkili HÜS de görülür. Ergenlik öncesi ve ergenlik dönemi grupta çoğunlukla özellikle MCP ilişkili HÜS ve anti-CFH antikor ilişkili HÜS görülür. Aynı zamanda ADAMTS13'e karşı antikor gelişerek edinsel TTP görüldüğü yaş grubudur (166). Yetişkinlerde, otoimmün hastalıklara ikincil aHÜS (SLE ve antifosfolipid sendromu) veya immün TTP sık karşılaşılan nedenler olabilir. Gebelik, hem HÜS ve hem TTP için tetikleyici bir durumdur. İkinci ve üçüncü trimesterde çoğunlukla TTP görülmekte olup HÜS daha çok postpartum gelişmektedir (113). Nörolojik tutulum TTP'de, böbrek tutulumu HÜS'te daha baskın olmakla birlikte iki hastalığın belirtileri örtüşebilir. Bu nedenle ADAMTS13 eksikliği gösterilememiş TTP hastasında kompleman ilişkili HÜS düşünülmelidir. Başlangıç yaşına göre HÜS ayırıcı tanısı Şekil 17'de gösterilmiştir (27).



Şekil 17. Başlangıç Yaşına Göre HÜS Ayırıcı Tanısı

### 2.1.2.5. Tedavi

Destekleyici tedavilerinin yanısıra plazma replasmanı, plazma değişimi ve Ecu aHÜS için önemli tedavi şekilleridir. Bunun dışında yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Tanı ve tedavi seçeneğinin belirlenmesinde yol gösterici algoritma Şekil 18’de gösterilmiştir (167).



Şekil 18. Tanısal Algoritma ve aHÜS İçin Tedavi Seçenekleri (167).

### 2.1.2.5.1. Destekleyici Tedavi

Shiga toksin ilişkili HÜS'te olduğu gibi sıvı elektrolit tedavisi, hipertansiyonun kontrolü ve diyaliz gibi destekleyici tedaviler yapılmalıdır. Hastalarının yaklaşık %80'inde derin ve hızla gelişen aneminin sebep olduğu kardiyovasküler ve pulmoner yetmezlik nedeniyle eritrosit transfüzyonu ihtiyacı vardır (5, 71, 168). Ancak kan transfüzyonu dikkatli bir şekilde verilmeli, mümkünse hiperpotasemi ve sıvı yüklenmesi olan hastalarda hipervolemiye neden olmamak için tercihen diyaliz sırasında verilmelidir. İleride böbrek nakli olasılığı düşünülerek alloimmunizasyon riskini azaltmak amacı ile eritrosit aktarımı sırasında lökosit filtresi kullanılmalıdır (5).

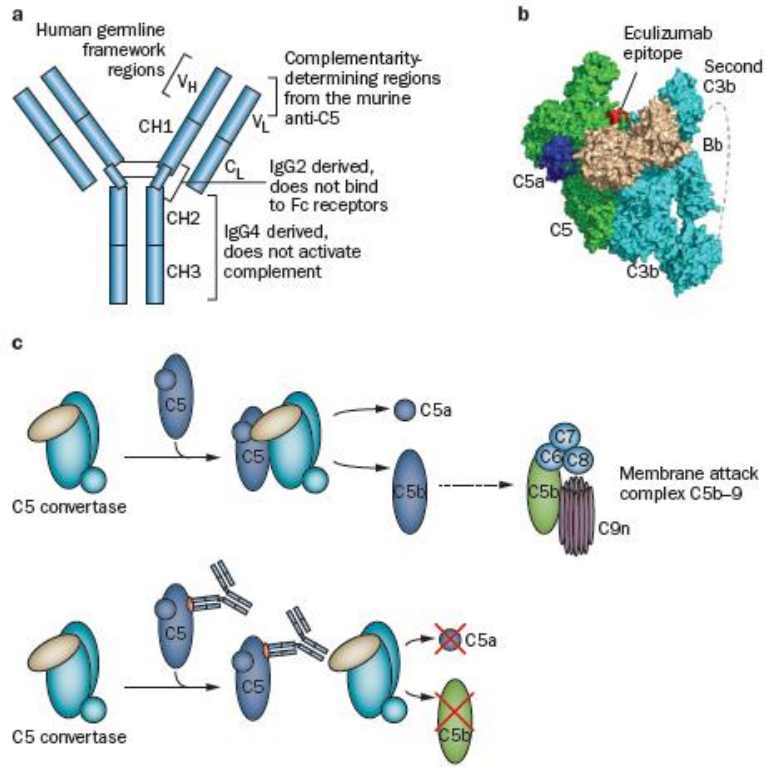
### 2.1.2.5.2. Plazma Tedavisi

Hastalığın plazma tedavisine anlamlı şekilde yanıt verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (169-171). Plazma değişimine hastalığın ilk 24 saatinde

başlanmalıdır. Tedavideki gecikmeler başarı oranını azaltır. Genellikle her seansta 60-75 ml/kg plazma hacmi değiştirilir (23, 109, 172). Taze donmuş plazma normal miktarlarda CFH, CFI, CFB ve C3 içerir. Plazma değişimi ile ayrıca değişime uğramış CFH, CFI, CFB ve C3 ile anti-CFH antikorlarını plazmadan uzaklaştırmak mümkün olur. Ayrıca yüksek miktardaki plazma aktarımının yaratacağı sıvı yüklenmesi ve komplikasyonları da önlenmiş olur. İlk 24 saatte plazma değişimi yapılamıyorsa plazma infüzyonu başlanır (109). Plazma infüzyon için önerilen doz, ilk gün 30 ila 40 ml/kg/gün daha sonra 10 ila 20 mg/kg/gün'dür. Plazma tedavisine tam remisyon elde edildikten sonra en az iki gün daha devam edilmelidir (23, 172). Plazma tedavisi ilk beş gün her gün, sonraki iki hafta boyunca haftada beş gün, sonraki iki hafta boyunca haftada üç gün verilmelidir (173). Plazma tedavisi S. pnömoni tarafından uyarılan HÜS hastalarında kontrendikedir, çünkü plazma Thomsen-Friedenreich antijene karşı antikor içerdiğinden hastalığı alevlendirebilir (4).

#### **2.1.2.5.3. Eculizumab Tedavisi**

Eculizumab rekombinant, humanize, moleküler ağırlığı 148 kD, monoklonal C5 antikorudur olup son birkaç yıldır kullanımdadır. Komplemanın alternatif yolunda C5 kompleman proteinine bağlanarak proinflamatuvar C5a ve litik C5b-C9 kompleks oluşumunu durdurur (Şekil 19) (167). Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri tedavisinde kullanılmakta olup, aHÜS tedavisinde de kullanım onayı almıştır (174, 175). Ecu'nun aHÜS'lü olgularda giderek artan kullanımı ile elde edilen deneyim sonucu artık aHÜS'lü tüm hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanımı önerilmektedir (24).



**Şekil 19. Eculizumab'ın Etki Mekanizması (167).**

Eculizumab terminal kompleman aktivasyonunu bloke ederek kapsüllü bakterilerin enfeksiyonlarına karşı yatkınlık oluşturur. Bu nedenle tüm hastalar, tedaviye başlanmadan en az bir hafta önce Neisseria menenjit aşısı olmalıdır. Meningokok enfeksiyonuna karşı aşılama her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle tüm hastalar meningokok enfeksiyonunun erken belirtileri açısından izlenmeli ve şüphe durumunda uygun antibiyotiklerle tedavilerine başlanmalıdır. Aynı zamanda hemofilus influenza ve pnömokoka karşı da aşılama yapılmalıdır (176). Metilpenisilin veya amoksisilin profilaksisi vücut ağırlığına uygun dozda günde iki kez verilmesi önerilmiştir. Penisilin allerjisi olanlarda makrolidler verilebilir (24, 176). Profilaksi, Ecu alanlarda aşılama sonrası iki hafta boyunca zorunlu olup ne kadar devam edeceği konusunda net görüş birliği olmamakla birlikte Ecu aldığı sürece antibiyotik verilmesi ve Ecu kesildikten sonra 60 gün daha devam edilmesini öneren görüşler vardır (24). Eculizumab tedavisinin ne kadar devam etmesi gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Uygun tedavi süresi ve ilaç kesildikten sonra hangi hastada hastalık tekrarının gelişeceği henüz net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte aHÜS'lü olgularda Ecu'nun hem hayat kurtaran hem de böbrek işlevlerinin

geri kazanılmasını sağlayarak hastanın yaşam kalitesini artıran bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır (25).

**Tablo 4. aHÜS'te Ecu Tedavi Şeması (24).**

<b>Beden Ağırlığı</b>	<b>Başlangıç Tedavisi</b>	<b>Devam Tedavisi</b>
>40 kg	900 mg haftalık 4 doz	1200 mg, 5. Haftada 1200 mg, 2 haftada bir
30 - 40 kg	600 mg haftalık 2 doz	900 mg, 3. Haftada 900 mg, 2 haftada bir
20 - 30 kg	600 mg haftalık 2 doz	600 mg, 3. Haftada 600 mg, 2 haftada bir
10- 20 kg	600 mg haftalık 1 doz	300 mg, 2. Haftada 300 mg, 2 haftada bir
5- 10 kg	300 mg haftalık 1 doz	300 mg, 2. Haftada 300 mg, 3 haftada bir

Ecilizumab piyasada 300 mg'lık flakon şeklindedir. Flakonlar 2-8°C'de ve ışıktan korunarak saklanmalıdır. İnfüzyon aseptik teknik kullanılarak yetkili bir sağlık uzmanı tarafından hazırlanmalıdır. Uygulama öncesi ilaç 5 mg/mL olacak şekilde %0,9 sodyum klorür, %0,45 sodyum klorür veya %5 dekstroz ile seyreltilir. Tablo 5'te Ecu hazırlanması için gerekli ilaç ve seyreltici miktarı gösterilmiştir. Hazırlanan solüsyon gerekli durumda 24 saat 2-8°C buzdolabında saklanabilir. Hastaya uygulamadan önce ilacın oda sıcaklığına (18-25°C) kadar ısıtılması gerekmektedir. Ecilizumab 25-45 dakikada intravenöz infüzyon olarak verilmeli, puşe veya bolus enjeksiyon yapılmamalıdır. Hastaya uygulama sırasında seyreltilmiş solüsyonun ışıktan korunması gerekli değildir. İnfüzyon sırasında gelişen yan etkiler sebebi ile infüzyon yavaşlatılabilir veya doktorun takdirine göre durdurulabilir. Şiddetli infüzyon reaksiyonu geliştiğinde infüzyon kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır. İnfüzyonun yavaşlatılması durumunda yetişkin ve adolesanlarda toplam infüzyon süresi iki saati, 12 yaşın altındaki çocuklarda dört saati geçmemelidir. İnfüzyon sonrası hastanın bir saat gözlem altında tutulması gereklidir.

**Tablo 5. Ecu Solüsyonunun Hazırlanması**

<b>Doz</b>	<b>Flakon Sayısı</b>	<b>Seyreltici Volümü</b>	<b>Total İnfüzyon Volümü</b>
600 mg	300 mg'lık 2 flakon = 60 ml	60 ml	120 ml
900 mg	300 mg'lık 3 flakon = 90 ml	90 ml	180 ml

#### **2.1.2.5.4. Kompleman Faktör H Antikorları Olan Hastaların Spesifik Tedavisi**

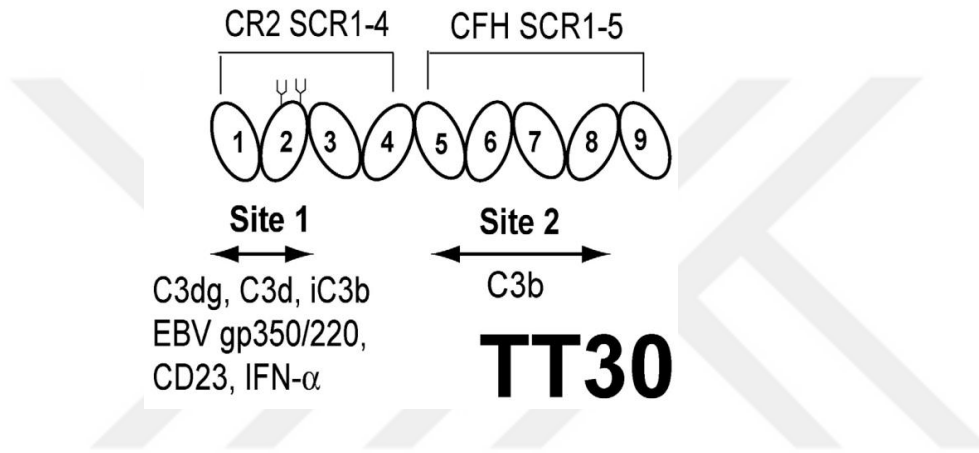
Tedavide anti-CFH antikorlarının oranı düşene kadar plazma değişimleri ile birlikte prednizon ve intravenöz siklofosfamid ya da rituksimab tedavisine hızla başlanması ve sonrasında da prednizon ve mikofenolat mofetil ile idame tedavisine devam edilmesi önerilir (109). Kompleman Faktör H antikorlarına bağlı aHÜS'de siklofosfamid veya rituksimab tedavisi için etkililik karşılaştırmalarını içeren az sayıda yayın vardır (177). Rituksimab tedavisi sonrası gelişen nükslerde siklofosfamidin etkili olduğu bildirilmiştir ancak 45 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada her iki tedavi için benzer sonuçlar olduğu gösterilmiştir (178). Eculizumab böbrek dışı semptomları olan vakalarda da kullanılabilir ki bunlarda bir yıl sonraki nüks riskini %21'den %8'e düşürmektedir (179).

#### **2.1.2.5.5. Yeni Tedavi Arayışları**

Diğer yandan birçok başka kompleman inhibitörü gelişim aşamasındadır. Pexelizumab da kompleman aktivasyonunu engelleyen bir monoklonal C5 antikorlu olarak yakın zamanda geliştirilmiştir. Bir faz II klinik çalışmada miyokard enfarktüsü geçirmiş ve primer perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda pexelizumab'ın yardımcı tedavi olarak uygulanmasının kompleman aktivasyonunu inhibe ettiği ve plasebo grubuna kıyasla mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (180).

Klinik çalışmalar yapılan diğer bir kompleman inhibitörü, C3/C5 convertaz'ı inhibe eden çözünür CR1(TP10)'dir. Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kardiyopulmoner bypas uygulanan bebeklerde intravenöz uygulanan TP10'un kompleman aktivasyonunu azalttığı ve vasküler fonksiyonu koruduğu gösterilmiştir (181, 182).

Yeni bir terapötik ajan olan TT30 (CR2-fH) kompleman alternatif yolu hastalıklarında etkili olacak şekilde tasarlanmış bir füzyon proteindir (126). C3d'ye bağlanan CR 2 (CD21)'nin ilk 4 SCR'si ile C3b'ye bağlanan CFH'nin ilk 5 SCR'sinin birleşmesi ile oluşturulmuştur (Şekil 20). CFH Bb'nin C3b'ye bağlanması bloke ederek C3bBb kompleksinin oluşumunu geciktirir ve proteaz kompleman faktör I için kofaktör gibi davranarak C3b'nin iC3b, C3d ve C3c olarak bölünmesini sağlar. TT30, alternatif yol aktivitesinin hücre yüzeyinde düzenlemesini sağlamak için geliştirilmiştir (104).



Şekil 20. TT30 Yapısı (126).

Son olarak, antiC3b/iC3b monoklonal antikor (3E7), in vitro alternatif yol aracılı hemoliz modelinde hem kompleman aracılı hemoliz hem de C3 birikimini bloke edebilir (104).

Antiplatelet ajanlar, prostasiklin, heparin veya fibrinolitik ajanlar, steroidler ve intravenöz immünglobulin gibi diğer tedaviler denenmiş ancak yararlı bulunmamıştır (23).

#### 2.1.2.2.6. Prognoz

Kötü prognozlu olmasına rağmen plazma tedavisi sonrası aHÜS olgularının ölüm oranı %50'den %25'e düşmüştür (183). Tanı aldığı yıl içerisinde %50-70 oranında ölüm veya son dönem böbrek yetmezliği ile giden CFH mutasyonlarının neden olduğu aHÜS en kötü prognoza sahiptir. Böbrek transplantasyonu sonrası tekrarlama riski çok yüksektir (132). İlginç olarak, böbrek sağ kalımı CFH seviyeleri



düşük olanlarda CFH seviyeleri normal olanlara kıyasla daha yüksektir. MCP mutasyonu ile giden aHÜS hastalarında sık relaps görülmesine rağmen ilk yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişme oranı düşüktür. CFI mutasyonu olan hastaların yarısında son dönem böbrek yetmezliği görülmektedir (109, 184). CFI mutasyonları MCP mutasyonlarından daha nadir görülür ama MCP mutasyonlarına oranla böbrek nakli sonrası nüks daha sıktır (25).

Kompleman bozuklukları ve prognoz bilgileri Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Kompleman Bozuklukları ve Prognoz**

Gen	Ölüm/SDBY (1 yıl)	Nüks Riski	Ölüm/SDBY (3-5 yıl)	Böbrek Nakli Sonrası Nüks Riski
CFH	%50-70	%50	%75	%75-90
CFI	%50	%10-30	%50-60	%45-80
MCP	%0-6	%70-90	%6-38	<%20
C3	%60	%50	%75	%40-70
CFB	%50	3/3	%75	%100
TM	%50	%30	%54	1 hasta
Anti-CFH Ab	%30-40	%40-60	%35-60	Antikor düzeyi yüksek olanlarda fazla

### 2.1.3. Kobalamin C İlişkili HÜS

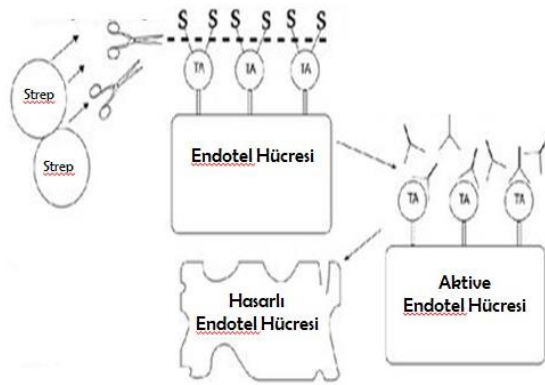
Her yaşta görülebilmekle birlikte özellikle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan HÜS olgularının ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır (185). Renal biyopside kronik TMA bulguları görülür. Bu hastaların tanı konulamadan ölmesi muhtemeldir (1). Kobalamin C (Cb1C) eksikliğinde biyokimyasal olarak kanda yüksek homosistein, düşük metionin, kan ve/veya idrarda yüksek metilmalonik asit görülür. Organik asit kromatografisinde gösterilir. Metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip C protein (MMACHC) genindeki homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar (186). Cb1C bozukluğu olan hastalarda HÜS’e yol açan trombotik mikroanjiyopati patogenezi net bilinmemektedir. Ancak yüksek homosistein ve metilmalonik asit düzeylerinin vasküler belirtilerden sorumlu olduğu gösterilmiştir (1, 185). Kesin tanı MMACHC gen mutasyonunun gösterilmesi ile konur. Tedavide hidroskobalamin ile birlikte folik asit ve betain uygulanır. İnfantil dönemde başlayan kobalamin C ilişkili HÜS

hastalarında hidrokobalamin tedavisi ve periton diyalizine rağmen yaşamın ilk 6 ayı içinde ölüm görülmekte olup, bu hastalar ileri yaşta görülen HÜS vakalarına göre daha kötü prognoza sahiptirler (185)

#### 2.1.4. Pnömonok İlişkili HÜS

Çocukluk çağında HÜS'e sebep olan bakteriyel enfeksiyonların önemli sebeplerinden biri *Streptokok pnomoni*'dir (187). Pnömonok ilişkili HÜS çocukluk çağı HÜS vakalarının %5-15'ini oluşturmaktadır olup bu oran non-STEAC HÜS vakalarında yüzde 40'lara ulaşmaktadır (111, 188). Retrospektif bir çalışmada 1998 ve 2005 yılları arası tanı alan 315 olgunun 43'ü (%14) pnömonok enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (188). İnvazif pnömonok enfeksiyonları sonrası HÜS gelişme insidansı %0,4-0,6 olarak tahmin edilmektedir (189). İlk olarak Fisser ve arkadaşları (190) tarafından 1971 yılında tarif edilmiştir.

İnvazif pnömonok enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan nöraminidaz (siyalidaz)'ın HÜS patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Normalde eritrosit, trombosit, endotelial hücre ve glomerül yüzeyleri N-asetil nöraminik asit ile kaplıdır (191). Pnömonok kaynaklı nöraminidaz bu nöraminik asiti parçalayarak Thomsen-Friedenreich antijenini ortaya çıkarır. Thomsen-Friedenreich antijenine karşı gelişen Ig M tipi antikorlar endotelial ve glomerüler lezyon ile birlikte trombosit agregasyonuna yol açar (Şekil 22) (192, 193). T antijen aktivasyonu olarak da bilinen bu antijen-antikor reaksiyonu, bebek ve çocuklarda daha sık görülür (194-196).



Şekil 21. Steptokok ilişkili HÜS'te Endotel Hücre Hasarı (197).

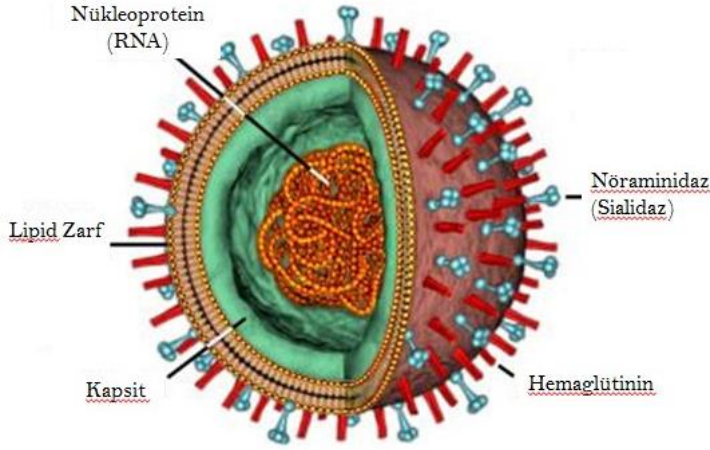
İnvaziv pnömokok ilişkili HÜS tanısı konan hastalarda plevral efüzyon ve ampiyemin eşlik ettiği ciddi pnömokok enfeksiyonu öyküsü vardır (188, 198, 199). Eşlik eden ikinci enfeksiyon menenjit olup (%20-30), diğer pnömokok ilişkili HÜS enfeksiyonları bakteriyemidir. Pnömoni ile ilgili semptomların başlamasıyla HÜS gelişimi arasındaki süre bir gün ile iki hafta arası olup ortalama bir haftadır (200).

Kan, plevra ya da beyin omurilik sıvı kültürlerinde *Streptokok pnömöni*'nin üretilmesi ya da eritrositlerde T antijenin gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir (201).

Pnömokok ilişkili HÜS, STEC HÜS'e kıyasla daha küçük yaşta görülür ve uzun süreli oligüri ve trombositopeni ve sık transfüzyon ihtiyacı gerektirir. Özellikle 2 yaş altı hastalar belirgin mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile başvururlar (199, 201). Yine STEC HÜS'e oranla daha fazla morbidite ve mortalite görülür. Akut mortalite oranı yaklaşık %25'tir (202). Relaps tarif edilmemiştir (1). Diğer HÜS'lerin aksine Coomb's testi pozitifdir. Literatür taramasının yapıldığı bir yayında direkt Coomb's pozitifliği %89 bulunurken (203), diğer yayınlarda direkt Coomb's sensitivitesinin %86-90, spesifitesinin %57 olduğu gösterilmiştir (204, 205). Böbrek dışı komplikasyonlar da yaygındır ve genellikle pankreatit, purpura fulminans, kolesistit, tromboz, kalp disfonksiyonu ve işitme kaybı görülür (198). Bu hastalarda plazma tedavisi, Thomsen-Friedenreich antijene karşı antikor içermesi ve hastalığı alevlendirmesi sebebi ile kontrendikedir (4).

### 2.1.5. İnfluenza ve H1N1 ilişkili HÜS

İnfluenza, ortomiksovirus ailesine ait tek iplikli bir RNA virüsüdür. Tip A, B ve C olarak üç türü vardır. Hemaglutinin (H) ve Nöraminidaz (N) influenza virüsün yüzeyinde bulunan büyük membran glikoproteinleridir (Şekil 23). İnfluenza H ve N antijenlerine göre subgruplara ayrılır. İnfluenza A için bilinen 17 farklı H antijeni ve 10 farklı N antijeni vardır. İnfluenza B ve C için subgrup yoktur (206).



**Şekil 22. İnfluenza Virüsünün Yapısı**

Viral enfeksiyonların intravasküler hemoliz yaptığı 1973 yılında iki farklı vaka üzerinde tanımlanmıştır (207). İnfluenza A ve H1N1 enfeksiyonu olan hastalarda HÜS gelişimi ile ilgili özellikle 2009 yılındaki salgından sonra birçok vaka yayınlanmıştır (208-212). İnfluenza A'nın HÜS'ü tetikleme mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte S. pnömoni ile benzer şekilde, virüs üzerinde bulunan nöraminidazın eritrositlerdeki nöraminik asiti parçalayarak Thomsen-Friedenreich antijenini ortaya çıkardığı ve HÜS'e neden olduğu düşünülmektedir (210, 213). İnfluenza A enfeksiyonları sırasında Streptococcus pneumoniae enfeksiyonu gibi sık ikincil bakteriyel enfeksiyon olduğu unutulmamalıdır. Aslında influenza ilişkili HÜS vakalarının grip enfeksiyonundan ziyade ikincil pnömokok enfeksiyonu nedeniyle geliştiği düşünülen yayınlar vardır (214). Kültür ve PCR ile etkenin gösterilmesi ve virüse özgü antikorların varlığı tanı koydurucudur. Tedavide oseltamivir kullanılır. Plazma infüzyonunun hemolizi artırdığını gösteren çalışmalar mevcut olup, plazma değişiminin tedavide kullanıldığı olgular vardır (210, 212, 215).

## **2.1.6. Eşlik Eden Hastalıklara İkincil HÜS**

### **2.1.6.1. Kemik İliği Transplantasyonu**

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası TMA için tanımlanan klinik ve laboratuvar özelliklerinin özgül olmaması ve diğer nakil ilişkili komplikasyonlarla karışması nedeniyle görülme insidansı ve mortalitesi üzerinde çelişkili ifadeler

mevcuttur. Tanı ölçütlerindeki farklılığa bağlı olarak insidansı %0-74 ve mortalitesi %0-100 arasında değişmektedir(216, 217). Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte ilaçlar (siklosporin, sirolimus vb.), radyoterapi, graft versus host hastalığı, invazif fungal veya viral enfeksiyonlar suçlanmaktadır (217-220). Sayılan bu faktörlerden biri veya birkaç tanesi, doğrudan veya dolaylı olarak IL-1, TNF-alfa ve IFN-gamma gibi sitokinlerin salınımına neden olarak, mikrovasküler endotel hücre hasarına, apoptozise, lökosit adezyonuna, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin aktivasyonuna ve trombus oluşumuna yol açar (221). Jodele ve arkadaşları (222) nakil ilişkili TMA patogeneğinde anti-CFH antikorlarının rol aldığını göstermiştir.

### **2.1.6.2. Solid Organ Transplantasyonu**

Solid organ transplantasyonu sonrası da TMA gelişebilir. Sıklıkla HÜS klinik tablosu ile gelirler. Nakil sonrası ilk üç ay içerisinde TMA riski yüksektir (223). Organ nakli sonrası tekrarlayan TMA veya de novo TMA olarak sınıflandırılabilir (223). İshal ilişkili HÜS zemininde SDBY'ne ilerleyip renal transplantasyon yapılan hastalarda nüks görülmesi nadirdir (224). Atipik HÜS zemininde gelişen SDBY sebebi ile renal transplantasyon uygulanan hastalarda tekrarlayan TMA riskinin %20 veya daha üstünde olduğu tahmin edilmektedir (223-228). Genetik zeminde gelişen HÜS hastalarında nakil sonrası tekrarlama riski yüksek olup eş zamanlı karaciğer nakli ile tekrarlama önlenir (228-230).

De novo TMA kalp, akciğer, karaciğer, ince bağırsak ve pankreas gibi böbrek dışı organların transplantasyonu veya TMA dışı bir nedenle SDBY gelişen hastalardaki böbrek transplantasyonu sonrası gelişir (224, 228, 231-233). De novo TMA, böbrek nakli sonrası %90 (234), karaciğer nakli sonrası %4, akciğer nakli sonrası %2,3 oranında görülmektedir (235) Genellikle kalsinörün inhibitörü (takrolimus, siklosporin A), sirolimus ve timoglobulin gibi immünsüpresif tedavilerin kullanımı ile tetiklenir (223, 236, 237). Transplantasyon sonrası influenza A, CMV ve parvovirüs B19 gibi viral enfeksiyonlar da TMA gelişimi için tetikleyici olarak gösterilmiştir. Tedavide immünsüpresif ajanın değiştirilmesi, intravenöz immünglobulin ve rituksimab kullanılmıştır. Plazma değişiminin yararı net değildir (224, 238). Graft sağkalımı de novo TMA'da %60, tekrarlayan TMA'da %33 olarak

rapor edilmiştir (239). Hasta sağkalım oranı ise 3 yıllık sürede %50 olarak rapor edilmiştir (223).

### **2.1.6.3. Malignite**

Özellikle mide, meme ve akciğer adenokarsinomu sonrası TMA gelişimi görülmektedir (240). Kanserli hastalarda TMA gelişimi kanserin etkisi veya ilaçlara bağlı olabilir (241).

Kanserin etkisi ile gelişen TMA'da DİK olmadan sistemik mikrovasküler tümör embolisi, tümör hücresi prokoagülanları, monosit prokoagülanları ve sitokin salınımı nedeniyle endotel hasarı ve damar içinde fibrin birikimi görülür (242, 243). Nakil ilişkili TMA veya ilaç ilişkili TMA'ya göre böbrek fonksiyonlarında bozukluk daha nadir görülür (243, 244).

Kanser tedavisi ile ilişkili TMA'da birçok ilaç suçlanmaktadır. İlaç ilişkili TMA bölümünde ayrıntılı olarak verilmiştir.

### **2.1.6.4. Otoimmün Hastalıklar**

Çeşitli bağ dokusu hastalıklarında da TMA ortaya çıkabilmektedir. Matsuyama ve arkadaşları (245) bağ dokusu hastalığı ile ilişkili 127 TMA olgusunun 64'ünün SLE, 42'sinin sistemik skleroz, 11'inin polimiyozit/dermatomyozit, 10'unun romatoid artrit ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Hafif derecede anemi ve trombositopeni, SLE'nin aktif döneminde sık olarak görülür. Etyolojisi net değildir ancak ADAMTS13 ve trombositlere karşı otoantikorların geliştiği ve böylelikle endotel hasarı ve vWF salınımında artış ile TMA tetiklendiği düşünülmektedir (246). TMA, SLE tanısından önce veya yıllar sonra herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir (247). Tedavide otoantikorların üretimini durdurmak ve temizlenmesini sağlamak için immünsüpresif ve sitotoksik ilaçlar ile birlikte plazmaferez kullanılması çoğu hastada mikroanjyopatik semptomların giderilmesini sağlamıştır. Bazı hastaların tek başına plazmafereze de iyi cevap verdiği gösterilmiştir (246).

Antifosfolipid antikor sendromunun nadir görülen bir komplikasyonu olarak ta karşımıza çıkabilmektedir (248). Temel klinik sonuç ağır hipertansiyon, değişken proteinüri, böbrek yetmezliği ve kortikal atrofidir. İlginç olarak iki hastada ciddi ADAMTS13 eksikliği bulunmuştur (249). SLE'deki lupus antikoagülan veya antikardiyolipin antikorları gibi antifosfolipid antikorlarının da TMA riskini arttırdığı öne sürülmüştür (248). Özellikle antifosfolipid antikorları olan SLE hastalarında görülen glomerüler kapiller tromboz ve glomerüler skleroz böbrek yetmezliğine yol açar (23). Steroid ve plazma değişiminin tek başına veya kombinasyon halinde kullanımı en yaygın tedavi şeklidir. Bir metaanalizde, tek başına steroidlerin uygulanmasıyla klinik durum ve laboratuvar bulgularının kötüleştiği oysa plazma değişimi ile birlikte uygulandığından %73 oranında iyileşme görüldüğü rapor edilmiştir (248).

#### **2.1.6.5. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Enfeksiyonu**

Enfeksiyonun 1981 yılında ilk kez tanımlanmasının ardından HÜS ve TTP'ye neden olduğu rapor edildi (250-254). HIV ile ilişkili TMA patogenezi endotel disfonksiyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, sitokin üretiminin ve nötrofil/mononükleer hücrelerin endotel hücrelerine yapışmasının artışı sonucu damar duvarında tromboz oluşumu şeklindedir. HIV ile ilişkili TMA'nın tanısı HIV enfeksiyonu olan hastaların damar duvarında tromboz birikimi ile endotel disfonksiyonunun gösterilmesi ile olur (255, 256). HIV ile enfekte olan hastalarda görülen ve vasküler endotel bozukluğu yaptığı bilinen insan herpesvirüs-8 enfeksiyonu ve malignite de TMA gelişimine katkıda bulunabilir (257, 258). HIV ile enfekte hastalarda HÜS sıklıkla görülmekte ve kötü prognoz göstermektedir (259). HIV ile ilişkili TMA çocuklarda nadirdir (260). HIV ile enfekte olan hastalarda ADAMTS13 aktivitesinin derin eksikliği ile birlikte TTP geliştiği de gösterilmiştir (261). Bu hasta popülasyonunda diğer potansiyel tetikleyici faktörlerin, özellikle de enfeksiyon veya malignitenin araştırılması tedavi kararına rehberlik etmek, etkisiz ve potansiyel olarak zararlı olabilecek gereksiz plazma değişiminden kaçınmak açısından önemlidir (262).

### 2.1.6.6. İlaçlar

Birçok ilaç TMA gelişimine neden olabilir. Mart 2014'te yapılmış olan literatür taramasında 78 farklı ilacın TMA'ya neden olduğu bunların 22'sinin nedeninin kanıtlanmış olduğu rapor edildi (263). Özellikle kinin tüm ilaç ilişkili TMA'ların yarısını oluşturan ve patogenezi açıklanabilen tek ilaçtır (264). Bazı içeceklerde bulunan kinin de akut TMA'ya neden olabilir (265, 266). Onaylanmış ilaçlara ek olarak, bazı bitkisel ilaçların (*Cupressus funebris* ve *Echinacea pallida*) ve diyet takviyesinin (krom pikolinat) de TMA'ya neden olduğu bilinmektedir (267).

İlaçlar akut immün aracılı tepkime ve doza bağlı toksisite şeklinde iki mekanizma sonucu TMA geliştirebilir. Çoğu ilacın akut immün aracılı tepkime ile TMA'ya sebep olduğu düşünülse de sadece kinin için bu mekanizma gösterilmiştir. Kinin ilişkili antikorlar trombosit, nötrofil, lenfosit ve endotel hücreleri ile reaksiyona girebilir (265, 266, 268-274). Böylece kinin akut böbrek hasarı da dâhil olmak üzere sadece TMA'nın klinik özelliklerine neden olmakla kalmaz, aynı zamanda nötropeni, DİK ve karaciğer fonksiyon bozukluklarına da neden olabilir (269, 270, 274).

Tienopiridinler (tiklopidin ve klopidogrel) TTP'ye neden olduğu bildirilen en sık ilaçlar olmasına rağmen patogenezi tam belli değildir (275, 276). Tiklopidin veya klopidogrel kullanan bazı hastalarda ADAMTS13 aktivitesinin ciddi eksikliği ve ADAMTS13 inhibitörünün varlığı saptanmıştır. Ancak inhibitörün ilaç bağımlılığı gösterilememiştir (276, 277). Bu hastalarda edinilmiş otoimmün ADAMTS13 eksikliğine bağlı olarak idiyoPATİK TTP geliştiği tiklopidin ve klopidogrelle maruz kalmanın tesadüf olduğu da düşünülmektedir (278).

Mitomisin, bleomisin, adriamisin, sisplatin, gemsitabin, oksiplatin, 5-florourasil ve deoksikofomisin gibi antineoplastik kemoterapi ajanların, mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) ve interferon gibi immünoterapötik ajanların komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (228, 236, 240, 278-283). Bevacizumab, sorafenib ve sunitinib gibi VEGF inhibitörleri de TMA'ya neden olduğu bilinen ilaçlar arasındadır (284-287).



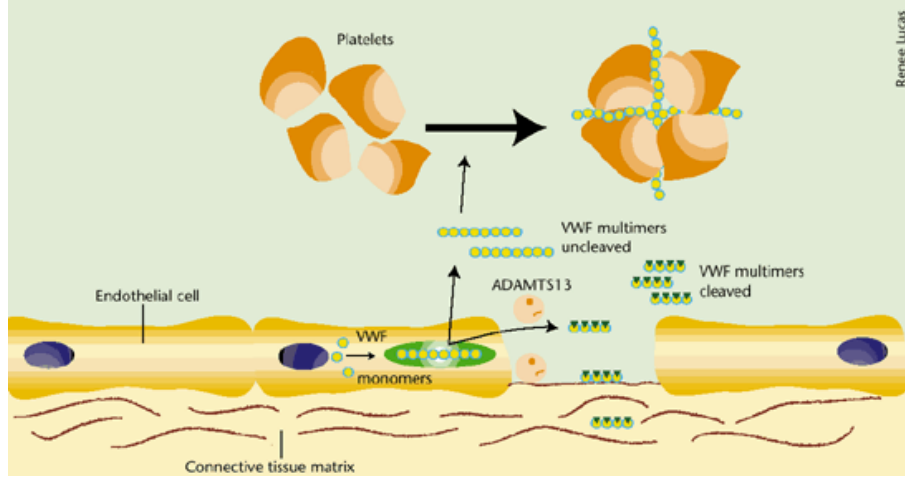
Östrojen TMA'yı tetiklediği bilinen diğer bir ilaç grubudur. Oral kontraseptifler, hormonal replasman rejimleri ve tamoksifenin TMA'yı tetiklediği bildirilmiştir (288-290).

İlaçla ilişkili TMA'nın tanısı, ayrıntılı bir ilaç alımı geçmişi ve diğer potansiyel TMA nedenlerinin dışlanmasına dayanır. Glukokortikoidlerin kanıtlanmış etkileri yoktur ve genellikle kullanılmazlar. Özellikle kalsinörin inhibitörü ile ilişkili TMA tedavisinin bir parçası olarak plazma değişimi sıklıkla kullanılmaktadır (291). IVIG tek başına, plazma değişimiyle veya kurtarma tedavisi olarak kullanılmıştır ve başarı oranı değişkendir (258).

## **2.2. Trombotik Trombositopenik Purpura**

Sıklıkla genç ve erişkin hastalarda görülen TMA grubundan bir hastalıktır. Mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize olup klinik tabloya sıklıkla ateş, nörolojik bulgular ve böbrek yetmezliği eşlik eder (292). Amorosi ve Ultmann 1966 yılında 217 olguyu inceleyen bir derleme ile TTP'nin beşli tanı kriterlerini tanımlamıştır. Bunlar trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, nörolojik semptomlar, renal işlev bozuklukları ve ateş olarak belirtilmiştir (293).

vWF, düz bir polipeptid olarak megakaryositler ve endotel hücrelerinde sentezlenen ve trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin sitoplazmasında bulunan Weibel-Palade cisimciklerinde saklanan büyük multimerik bir glikoproteindir (294). Endotelde sentezlenen vWF multimerleri endotel altı dokuya ve kana geçer ayrıca endotel hücresindeki Weibel Palade cisimciklerinde gereksinim halinde salgılanmak üzere depolanır. Megakaryositte sentezlenen vWF ise plateletlerin alfa granüllerinde depolanır. vWF dolaşımında molekül ağırlıkları 10.000kD'a kadar çıkabilen farklı büyüklükte multimerler şeklinde bulunur (295, 296). Dolaşımdaki bu endotelyal vWF multimerleri ADAMTS13 enzimi tarafından kesilerek daha küçük multimerlere yıkılır. Sonuç olarak intravasküler sahada trombositlerin agregasyonu önlenir (Şekil 26) (297-299).



**Şekil 23. ADAMTS13'ün Rolü**

Trombotik trombositopenik purpura, vWF'yi parçalayan ADAMTS13 enzimin düzeyinin düşüklüğü sonucu gelişir. ADAMTS13 yokluğunda vWF daha küçük multimerlere ayıramayıp trombüs oluşumu tetiklenir. Terminal arterioller ve kapiller dolaşımında trombosit ve vWF'den zengin mikrotrombüslerin oluşumu başta böbrek ve beyin olmak üzere birçok organda iskemiye bağlı değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur (292). ADAMTS13 geninde oluşmuş konjenital mutasyonların yanı sıra otoantikörler ve bazı ilaçların kullanımı ADAMTS13 eksikliğine neden olabilir (292). Konjenital formu ilk kez Upshaw ve Schulman tarafından tanımlandığı için Upshaw Schulman Sendromu olarak ta bilinir (300, 301). Otozomal resesif kalıtımla taşınan ve insidansı 100.000'de 0.05-0.4 olan nadir bir hastalıktır (302).

Daha sonraki yıllarda TTP hastalarında ADAMTS13'e karşı IgG tipi antikor geliştiği gösterilmiştir (303, 304). Klinik olarak TTP tanısı alan hastaların %48-90'ında ADAMTS13 aktivitesinde ciddi eksiklikler tespit edilmiştir (170, 303-309). Bu eksiklik çoğunlukla remisyon sırasında kaybolmaya eğilimli spesifik otoantikörlerden kaynaklanmaktadır (304, 310). Olguların yaklaşık %5-10'unda ADAMTS13 genindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar nedeniyle enzimatik eksiklik görülmektedir. Konjenital eksiklik nedeni ile gelişen TTP genellikle yeni doğan başlangıçlı olmasına rağmen bazı hastalar TTP gelişmeden erişkinliğe ulaşabilirler (311). Tersine ikincil TTP olgularında hemen hemen hiç ciddi ADAMTS13 eksikliği görülmez (312).

Hemolitik üremik sendrom ile ayırıcı tanısı, ADAMTS13 aktivitesinin %10'un altında olması ile konabilir (313). Trombotik trombositopenik purpurada nörolojik endotel hücreleri ağırlıklı olarak etkilenir ve böylece klinik olarak nörolojik özellikler ağırlıklı görülür. Hemolitik üremik sendromda TMA ağırlıklı olarak glomeruluslarda görülür ve bu nedenle akut böbrek hasarı ile sonuçlanır. Atipik HÜS'te STEC HÜS'e göre böbrek dışı problemler daha çok görülür (314). Ayrıca, HÜS daha çok çocuklarda ve TTP ise erişkinlerde görülür.

Akut TTP, 1970'lerde plazma tedavisinin ampirik olarak başlanmasına kadar çoğunlukla ölümcül seyretmiştir (315). Tedavi edilmediğinde mortalite %90 iken plazma tedavisi ile mortalite %20'ye düşmüştür (316). Son çalışmalar, şiddetli ADAMTS13 eksikliği olan TTP hastalarının plazma değişimine iyi yanıt verdiğini ve mortalite oranının %8-19'lara kadar düşürüldüğünü göstermiştir. Hafif ADAMTS13 eksikliği olan TTP hastalarında altta yatan nedenlere bağlı olarak %18-56 oranında daha yüksek mortalite görülebilir (170, 306).

### **2.3. HELLP Sendromu**

HELLP Sendromu ağır preeklampsi ve eklampsili hastaların %5-10' unda laboratuvar sonuçları ile kanıtlanan hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzimleri (EL) ve düşük trombosit sayısı (LP) ile karakterize bir sendromdur. İlk defa 1982 yılında Weinstein tarafından tanımlanmıştır (317). Gebelikle ilişkili TMA nadir bir durumdur, ancak önemli perinatal ve maternal morbidite ve mortalitesi bulunmaktadır.

Gebelik ilişkili HÜS'te pek çok olguda başta C3 konvertaz olmak üzere alternatif yolak bozuklukları gösterilmiş olup kompleman ilişkili HÜS grubunda sunulmuştur (318).

Gebelikte ortaya çıkan vWF'de ve genel olarak prokoagulan sistem aktivitesinde artış, antikoagulanlarda azalma, trombosit aktivasyonu, ADAMTS13 aktivitesinde azalma gibi fizyolojik değişiklikler hastalığın aktivasyonu için uygun bir zemin hazırlayabilir (319). Özellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde TTP gelişme eğilimindeyken HÜS ağırlıklı olarak postpartum dönemde gelişir (320).

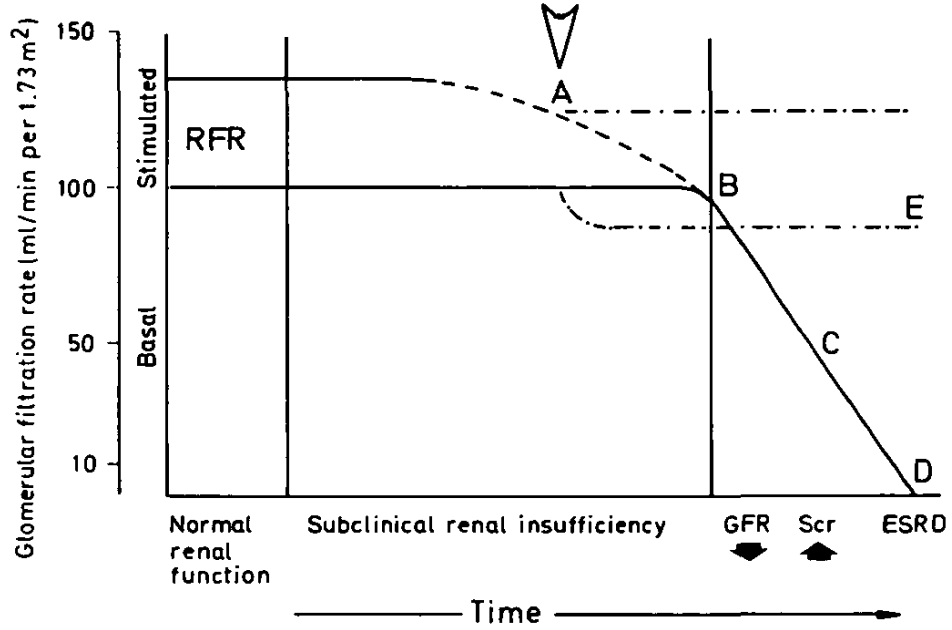
Postpartum HÜS çoğu olguda doğum sonrası üç ay içinde görülür. Prognozu oldukça kötü olup mortalite oranı %50-60 civarındadır (321).

#### **2.4. Renal Fonksiyonel Rezerv**

Böbreklerin, glomerüler arteriyollerde vazodilatasyonu ve kısmi etkinlik gösteren nefronların daha aktif çalışması yoluyla kapasite artırabilme yeteneği renal fonksiyonel rezerv (RFR) olarak adlandırılmaktadır (15, 322-324). Mevcut nefronların normalde sadece %75'inin fonksiyonel olarak aktif olduğu ve tek taraflı nefrektomi, hamilelik veya yanıklar gibi metabolizmanın yoğun stres altında olduğu durumlarda bu durumun hiperfiltrasyon lehine bozulduğu düşünülmektedir. Nefronların toplam sayısının azaldığı durumlar, özellikle erken dönemde, serum kreatinin seviyesinde artışa veya bazal CCr seviyesinde azalmaya neden olmayabilir (325). Sağlıklı böbreklerde GFR'nin oral protein, intravenöz amino asit veya dopamin infüzyonu ile arttığı bilinmektedir (326-329). İlk olarak Bosh ve arkadaşları (330) tarafından tanımlanan RFR oral ya da intravenöz protein yüklemesi öncesi ve sonrası ölçülen GFR'ler arasındaki farkın yüzde olarak belirlenmesi ile ortaya konulmuştur. Bu test böbrek fonksiyonlarının ne kadar artabileceğinin bir göstergesidir. İnsanlarda, böbrek rezervinin bulunmadığı durumların renal fizyoloji açısından hiperfiltrasyona eşdeğer olduğu öne sürülmektedir. Çünkü uyarı ile GFR'de bir artışın olamaması, mevcut nefronların kendi maksimum seviyelerinde çalışmakta olduğunun göstergesi kabul edilir (330). Glomerüler hiperfiltrasyon böbrek fonksiyonel rezervinin daha da bozulmasında patojenetik bir rol oynamaktadır. Hiperfiltrasyon sonucu damar geçirgenliğinde artış olduğu ve albumin atılımına sebebiyet verdiği düşünülmüştür. Mikroalbuminüri, hiperfiltrasyonun erken belirteci olarak tanımlanmıştır (331).

Renal fonksiyon kaybının doğal süreci Rodriges Iturbe tarafından didaktik bir şekilde şematize edilmiştir. Nefron kaybına uğramamış olan bir böbrek böyle bir uyarıya karşı GFR'yi %20-60 oranında yükseltebilir. Nefron ünitelerinde belirgin kayıp, klinik glomerüler fonksiyon bozukluğu saptanmadan önce gelişir. Sağlam kalan nefronlar fonksiyonel olarak hiperfiltrasyon ve yapısal olarak hipertrofi geliştirerek bu kaybı kompanse etmeye çalışır. Bu evrede RFR azalmıştır. Bazal

GFR'de %50'den fazla kayıp olduğunda serum kreatinin artmaya başlar (Şekil 27) (332, 333). Fonksiyondaki kayıp %90 ulaştığında son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Bu nedenle kreatinin düzeyi tek başına böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmamalıdır (334).



Şekil 24. Serum Cr ve GFR Arasındaki İlişki

### 2.4.1. Önemi

Böbrek fonksiyon kaybının saptanmasında geleneksel olarak serum üre ve kreatinin değerleri ile endojen kreatinin klirens testi kullanılır. Genel kabul görmüş bir düşünce, sağlıklı kişilerde GFR'nin sabit olduğu yönündedir (335). Benzer yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanı olan kişiler karşılaştırıldığında GFR'nin sabit olduğu bulunmuştur (336). Sıvı alımındaki veya egzersiz modelindeki günlük değişiklikler karşısında bile GFR çok az değişir. Bununla birlikte, GFR'de 0,92 ile 0,96 arasında değişen bir gece gündüz döngüsü bildirilmiştir (337). Kronik böbrek hasarında ölçülebilen böbrek testlerinde herhangi bir bozukluk ortaya çıkmadan önce de böbreğin çalışan ünitelerinde azalma başlar ve bu durum ilerleyerek devam eder. Bu amaçla yapılan RFR testi ölçülebilen böbrek testlerinde bozukluk saptanmadığı dönemde böbrek yetmezliğinin erken göstergesi olabilmesi açısından önemlidir

(325). Renal fonksiyonel rezerv ölçümünün böbrek işlevlerindeki bozulmayı erken dönemde saptayarak, daha ileri bozulmanın önlenmesinde yardımcı bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Hemolitik üremik sendrom hastalarında nefron kayıplarının olduğu ve ilerleyen dönemlerde kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabildiği bilinmektedir. Bu böbrek hasarının erken dönemde tespit edilerek ileriki dönemlerde hastanın takip ve tedavisinin düzenlenmesi açısından bu testin yapılması önemlidir.

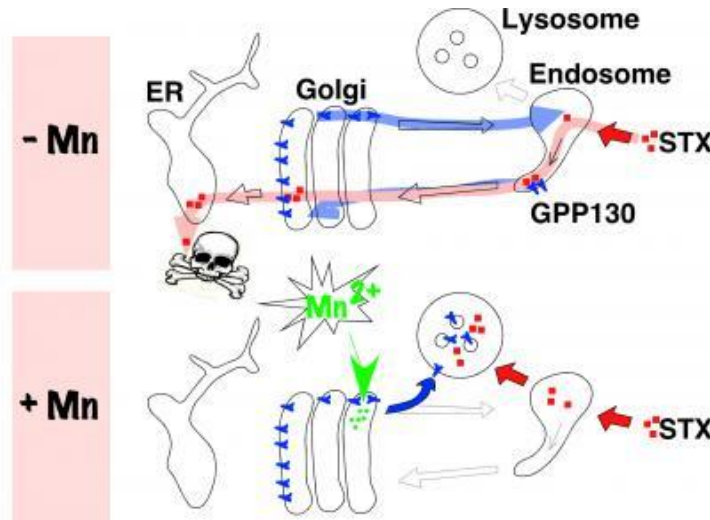
## 2.5. Mangan

Mangan veya manganiz atom numarası 25 olan elementtir. Grimsi metal renklidir. İlk olarak manganiz dioksit bileşiğinden 1774 yılında karbonun indirgenmesi neticesinde elde edilmiştir. Mangan, insanlar, hayvanlar ve bitkiler için vazgeçilmez bir elementtir ve büyüme, gelişme ve sağlığın korunması için gereklidir. Tam tahıllı gıdalar, fındık, fıstık, koyu yapraklı sebzeler, soya ve çayda yüksek konstanstrasyonda, içme suyunda düşük miktarda bulunmaktadır (338). Mangan, ince bağırsaktan demire benzer bir mekanizma ile absorbe olup albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Başlıca safra ile atılır; sadece küçük bir kısmı idrarla atılır (339).

Mangan, vücutta bağ ve iskelet sistemi gelişimi, karbohidrat ve lipid metabolizması, bazı enzimlerin aktivasyonu, sinir sistemi fonksiyonu, immünolojik sistem fonksiyonu ve üreme hormonu fonksiyonu dâhil olmak üzere çeşitli metabolik fonksiyonlar için gerekli olan ve hücreleri serbest radikallere bağlı hasarlardan koruyan bir antioksidandır (13, 340, 341). Mangan, glutamin sentetaz, arginaz, piruvat karboksilaz ve Mn süperoksit dismutaz (MnSOD) gibi birçok önemli enzim için gerekli bir kofaktör rolünde olan hücre içi bir eser elementtir (342). Bu metalloproteinler, gelişim, enerji metabolizması, sindirim, bağışıklık fonksiyonu, üreme ve antioksidan savunmaları düzenleyen birçok enzimatik süreç için çok önemlidir (343-345). Düşük konsantrasyonlarda antioksidan özellikleri görünürken yüksek konsantrasyonlarda zararlı olan nörotoksik özellikleri görülür (346). Ayrıca yenidoğan beslenmesinde kullanılan TPN'de Mn bulunması ve GİS emilim yolunu bypas edilmesi sebebi ile insan sütüne kıyasla 100 kat Mn artışına neden olur (347). Karaciğer yetmezliği olan hastalar Mn toksisitesi açısından büyük risk altındadır

(348). Ayrıca Mn ve demir absorpsiyonu benzer olduğu için demir eksikliğinde taşıyıcı ekspresyonu artacağından Mn toksisitesi görülebilir (349). Akut Mn toksisitesini değerlendirmek amacıyla yapılan fare deneylerinde tek doz yüksek manganın akut kaçınma refleksini azalttığı ve bellekte zayılamaya neden olduğu gösterilmiştir (350, 351)

Son yapılan bazı çalışmalar Mn'in Stx'e karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir (12, 352). Sandvig ve Brown, Vero hücrelerinde yüksek dozda Mn uygulanmasının Stx1'e karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (352). Benzer şekilde Somshuvra Mukhopadhyay ve arkadaşlarının (12) yapmış olduğu çalışmada, yüksek dozda Mn ile uyarılmış hücrelerde GPP130'un, Stx/Stx1'i lizozomlar içerisine yönlendirerek zararsız hale getirdiği gösterilmiştir (Şekil 28). Doku kültür hücrelerinde, Mn ile tedavi Stx1 kaynaklı hücre ölümüne karşı 3800 kat koruma sağlamıştır. Toksik olmayan dozlarda Mn enjekte edilen fareler öldürücü Stx1'e karşı tamamen dirençli bulunmuştur. Bu bulgular, Mn'in Stx/Stx1 tedavisinde beklenmedik, düşük maliyetli terapötik bir madde olabileceğini desteklemektedir (12). Ancak başka bir çalışmada Mn'in Stx'e karşı koruyucu olduğu gösterilememiştir (91).



Şekil 25. Mangan Varlığında GPP130'un Stx'i Lizozom İçine Yönlendirmesi

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu klinik çalışma Temmuz 2012- Aralık 2016 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında yürütüldü ve kısmen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ile ortak çalışma olarak yapıldı. KTÜ Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'undan (Dosya No: 2015/71) izin alındı. Çalışma, KTÜ Tıp Fakültesi Araştırma Fonu tarafından (Proje Kodu: TTU-2015-5264) desteklendi.

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine Temmuz 2012-Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran ve bu süreç içerisinde HÜS tanısı alan hastalar retrospektif ve prospektif olarak değerlendirildi. Periferik kan yaymasında mikranjiopatik hemoliz bulguları (parçalanmış eritrosit, şistosit, miğfer hücresi) ile birlikte izleminde hemoglobin değerinin <9g/dL olan, trombosit sayısının <150.000/mm<sup>3</sup> olan ve kreatinin düzeyi yaş grubuna göre artmış olan hastalarda dışlayıcı tetkikler yapılarak HÜS tanısı konuldu (353).

Dışkı tahlili EHEC çalışılması üzere ya Halk Sağlığı Merkezi'nce alınarak Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'ne ya da tarafımızca Stuart taşıma besiyeri ile alınarak Kocaeli Üniversitesi Mikrobiyoloji Departmanı'na gönderildi. Dışkı örnekleri EHEC için uygun besi yerine ekildikten sonra üreme olan örneklerden Stx1, Stx2, intimin, beta-glukuronidaz (*E. coli* O157: H7 için) genleri PCR yöntemi ile tarandı.

Tarafımıza kanlı ishal ile HÜS salgını döneminde başvurup STEC pozitifliği gösterilememiş olan, uzun süreli izleminde normokomplementemik seyreden ve HÜS atağı tekrarlamayan hastalar da STEC HÜS olarak kabul edildi (37). Öyküsünde HÜS atağı tekrarlayan, ishal olmayıp STEC negatif olan, salgın dönemi dışında ishal ile başvurup STEC negatif olan, TMA bulguları düzeldikten sekiz hafta sonra halen kompleman düzeyi düşük seyreden hastalar aHÜS olarak değerlendirildi. aHÜS hastalarının tümü klinik ve laboratuvar verileri ile Çocuk Nefroloji Derneği



aHÜS kayıt sistemi güncelleme toplantılarında ayrıntılı olarak tartışılıp sisteme kayıt kabul onayı aldıktan sonra çalışmaya alındı. İlaça, otoimmün hastalıklara, enfeksiyonlara (Streptokok pnömoni, influenza H1N1, EBV, CMV, hepatit A, hepatit C veya HIV), kemik iliği veya solid organ transplantasyonuna ikincil ve kobalamin eksikliğine bağlı HÜS gerekli tetkiklerle araştırılarak dışlandı. Anılan kriterleri karşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. İki yaş altı olan hastalar infantil HÜS olarak tanımlandı.

Hastaların vücut ağırlıkları, kan basıncı ölçümleri, günlük sıvı alımları ve idrar miktarları takip edildi. İdrar çıkışının bebeklerde  $<0,5$  ml/kg/saat, çocuklarda  $<500$  ml/1,73 m<sup>2</sup> olması oligüri, idrar çıkımının olmaması anüri olarak tanımlandı.

Proteinüri dipstick, spot idrar protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda protein olarak bakıldı. Spot idrar protein/kreatinin oranının 0,2 mg/mg'in üstünde olması, 24 saatlik idrarda proteinin 4 mg/m<sup>2</sup>/saat'ten fazla olması proteinüri olarak değerlendirildi. İdrar mikroalbumin/kreatinin oranının 40 mg/g'nin üzerinde olması mikroalbuminüri olarak kabul edildi.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinin yaşa ve cinse göre  $>95$ . persentil olması hipertansiyon olarak tanımlandı (354).

GFR, Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı. Kronik böbrek yetmezliği evrelemesi Evre 1 KBY; GFR'nin iyi korunduğu ancak proteinürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durum, Evre 2 KBY; böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFR' nin bulunduğu (60-89 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) durum, Evre 3 KBY; GFR'de orta derecede azalma (59-30 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>), Evre 4 KBY; ciddi GFR azalmasının (29-15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olduğu durum, Evre 5 KBY; böbrek yetmezliği aşaması olup GFR 15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına indiği renal replasman tedavisinin gerekli olduğu durum olarak tanımlandı (355).

Hastalığın tanısı ve izleminde kullanılan biyokimyasal parametrelerden serum LDH, BUN ve kreatinin düzeyleri BECMAN COULTER AU 5800 (Japon), serum C3 düzeyi Simens BN 2 (Germany) otoanalizör cihazında, hemogram ve retikülosit sayımı ise BECMAN COULTER LH 780 (USA) cihazında ticari kitler kullanılarak hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılmıştı.

Nöbet, ciddi baş ağrısı, bilinç kaybı, parestezi, deliryum, inme, görme kaybı varlığı nörolojik tutulum olarak tanımlandı. Beraberinde entübasyon gereksinimi

gösteren status epileptikus varlığı veya kranial görüntüleme HÜS ile uyumlu parankimal değişikliklerin saptanması ağır nörolojik tutulum olarak tanımlandı.

Pulmoner kanama veya akciğer parankiminde diyaliz ile düzelmeyen parankimal değişikliklerin varlığı akciğer tutulumu olarak tanımlandı.

Akut pankreatit tanısı ani başlayan tipik karın ağrısı, amilaz ya da lipazın normalin üst sınırının en az üç kat artışı ve radyolojik olarak karakteristik akut pankreatit bulgularının gösterilmesi ölçütlerinin en az ikisinin olması ile konuldu (356, 357).

İshal dışında karın ağrısı, kusma ve kramp olması GİS ilişkili semptom olarak tanımlandı.

Hastalar, Martin ve Siegler'in daha önce tanımladıkları ciddi hastalık ve kötü prognoz kriterlerinin varlığına göre sınıflandırıldı (358, 359).

Ciddi hastalık; anüri süresinin yedi günden uzun olması, oligüri süresinin 14 günden uzun olması, ağır böbrek dışı tutulum bulgularının varlığı (inme, pulmoner hemoraji, status epileptikus, hipertansif ensefalopati), ölüm veya iki haftadan fazla hastanede yatış, on günden fazla diyaliz ihtiyacı ve en az bir ciddi komplikasyon varlığından ikisinin olması ile tanımlandı. Ciddi komplikasyonlar; şok, kardiyak arrest, koagülopati ve mekanik ventilasyon ihtiyacı varlığı idi.

Kötü prognoz; taburculuk öncesinde veya sonrasında ölüm veya izleminde kronik böbrek yetmezliği, proteinüri ve böbrek nakli varlığı olarak tanımlandı.

Plazma BUN ve kreatinin düzeylerinin üç aydan uzun süre bozuk seyretmesi ve ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu göstermesi, diyaliz ihtiyacı varlığı ve ölüm, uzun süreli kötü renal prognoz olarak değerlendirildi. Ortalama üç yıllık izleminde plazma kreatinin ve GFR değerleri düzelen hastalar iyi renal prognoz olarak değerlendirildi.

Eritrosit infüzyonu, klinik kalp yetmezliği bulgularının varlığında (taşikardi, hipotansiyon, hipoksi, sıvı yüklenmesi olmadığı halde kardiyomegali, hepatomegali, venöz dolgunluk ve akciğer ödemi gibi) destek amaçlı ve düşük dozda verildi. Trombosit infüzyonu, diffüz pulmoner hemoraji (DPH) olup trombosit sayısı  $40.000/mm^3$ 'ün altında olan hastalara destek amaçlı verildi.

Plazma tedavisi plazma infüzyonu ve plazma değişimi şeklinde uygulandı. Plazma infüzyonu 15 ml/kg/doz, günde üç kez olarak başlandı. Hastanın laboratuvar

ve klinik durumuna göre azaltılarak kesildi. Plazma infüzyonuna yeterli yanıt vermeyen, oligürik seyreden hastalarda hipervolemiden kaçınmak ve Shiga toksinin uzaklaştırmasını sağlamak amacı ile 60 ml/kg dozunda plazma değişimleri yapıldı.

Ecilizumab tedavisi aHÜS düşünülen hastalara ve ağır seyreden STEC HÜS hastalarına verildi. Ecilizumab uygulaması; Ecu hasta bilgilendirilmiş olur formu, Ecu kullanımı için aşı sertifikası, endikasyon dışı kullanım talep formu, aHÜS veya ağır STEC HÜS varlığını gösteren klinik ve laboratuvar verilerini içeren hasta epikrizi ile Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan ilaç kullanım onamı alındıktan sonra yapıldı. Ecilizumab flakonları 2-8°C'de ve ışıktan korunarak saklandı. İnfüzyon aseptik teknik kullanılarak yetkili bir sağlık uzmanı tarafından hazırlandı. Uygulama öncesi ilaç 5 mg/mL olacak şekilde %0,9 sodyum klorür, %0,45 sodyum klorür veya %5 dekstroz ile seyreltildi. İlaç, hastaya uygulamadan önce oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. Tablo 4'te belirtildiği gibi hastanın vücut ağırlığına uygun dozlarda, 25-45 dakikada gidecek şekilde intravenöz infüzyonla verildi.

Ecilizumab alan ve almayan hastalar ciddi hastalık, ölüm ve prognoz açısından karşılaştırıldı. Ecilizumab tedavisinin sekiz günden önce verilmesi erken, 21 günden sonra verilmesi geç Ecu tedavisi olarak tanımlandı. Ecilizumab tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler (kreatinin, LDH, beyaz küre, hemoglobin, trombosit), renal fonksiyonlar, eritrosit, trombosit, plazma ve diyaliz ihtiyacı karşılaştırıldı.

Hematolojik remisyon, trombosit sayısının 150.000/mm<sup>3</sup>'ün üzerine çıkması ve MAHA bulgularının düzelmesi, renal remisyon GFR veya kreatinin düzeyinin normale dönmesi olarak tanımlandı.

Hasta verileri bölüm kayıtlarından, hastane arşivinden ve hastane veritabanından tarandı. Hastalar yaş, cins, ilk başvuru anındaki şikayetlerine, şikayetlerin süresine, fizik muayene bulgularına, laboratuvar bulgularına (tam kan sayımı, periferik kan yayması, serum üre, kreatinin, elektrolitler, kompleman C3 ve direkt Coomb's testi, idrar, kan ve dışkı kültürleri), hastanede yatış sürelerine, yapılan tedaviye, kullandıkları ilaçlar ve uzun dönem takiplerine göre incelendi.

Ayrıca, 2012 yılından itibaren çalışma sonuna kadar gelen ve tanısının üzerinden en az altı ay geçip test yapılmasını kabul eden hastalara RFR testi yapıldı.

RFR testi, üç dört kişilik gruplar halinde uygulandı. Sekiz saat açlığı takiben saat sekizde mesane boşaltılıp aynı saatte, 20 ml/kg su oral olarak verildi. Oral su yüklemeyi takiben bir saat süreyle idrar toplanıp, saat dokuzda bazal kreatinin klirensi ve albuminüri belirlendi. Aynı saatte 2 gr/kg protein içeren pişmiş kırmızı et yedirilen hastaların bir, iki, üç ve dördüncü saatlerde, idrar miktarı ölçülüp, saat aralarında serum kreatinini için kan alındı. Her saat sonunda bir önceki saatte çıkardıkları idrar miktarı kadar su içirildi. Et yemeği sonrası bir, iki, üç ve dördüncü saatlerde kreatinin klirensi hesaplandı. Olguların bazal GFR ve bazal idrar örneğinden proteinüri değerleri hesaplandı. Protein yükleme sonrası bazal değere göre en yüksek GFR düzeyi, pik GFR olarak belirlendi ve bazal değerler arasındaki fark, RFR olarak kabul edildi. Ayrıca %GFR artışı hesaplandı. GFR'de %20'nin altında yükselme olan hastaların renal fonksiyonel rezervlerinin olmadığı kabul edildi (360). Başlangıçta GFR düzeyi anormal olan hastalar (GFR<90 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan kronik böbrek hastaları ve GFR>150 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hiperfiltrasyonlu hastalar) değerlendirmeye alınmadı (355, 361).

Son olarak, çalışma başladıktan sonra hastanemize başvuran HÜS hastalarından tedavi öncesi dönemde serum Mn düzeyi için kan örnekleri alındı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Serum Mn seviyesini belirlemede kullanılmak üzere 2'şer ml serum alınarak -80 °C' de saklandı. Mangane düzeyi Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi (AAS) yöntemi ile hastanemiz Tıbbi Biyokimya Bölümünde çalışıldı. AAS yöntemi ile 1.000 ppm Mn'dan 0,5 ml alındı ve %0,2'lik HNO<sub>3</sub> ile 50 ml'ye tamamlandı. Elde edilen 100 ppm Mn'dan 0,5 ml alınıp %0,2'lik HNO<sub>3</sub> ile 50 ml'ye tamamlandı. Elde edilen 100 ppb Mn ara stoktan 1-2,5-3,75 ve 5 ml alınarak %0,2'lik HNO<sub>3</sub> ile 50 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan 100 ppb ara stoktan 2-5-7,5 ve 10 ml alındı ve %0,2'lik HNO<sub>3</sub> ile 50 ml'ye tamamlandı. Elde edilen 4-10-15-20 ppb Mn standartlarından 0,5 ml alınıp üzerine 0,5 ml %0,2 HNO<sub>3</sub> ilave edildi ve örnekleyiciye yerleştirildi. Örnekler Tıbbi Biyokimya Bölümü tarafından çalışıldı ve sonuçları ortaklaşa değerlendirildi.

### **3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri**

Kronik böbrek yetersizliği, gebelik ve tanı sonrası izlem süresinin 6 aydan daha kısa olması RFR testi için çalışma dışı bırakma kriterleri olarak belirlendi. Mangan düzeyi aHÜS tanısı alan hastalarda çalışılmadı. Ayrıca aile rızası alınmayan hastalar ve tanımlanan kriterleri karşılamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlanmadığı için Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde Ki kare ve Fisher exact testi kullanılmıştır. Sayısal iki verinin korelasyon analizinde normal dağılım koşulu sağlanmadığı için Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak kabul edilecektir.

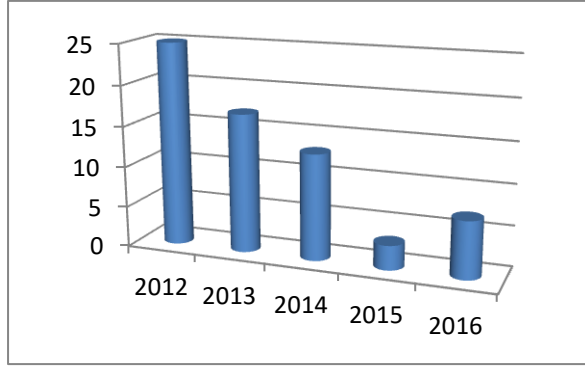
## 4. BULGULAR

Çalışmaya Temmuz 2012-Aralık 2016 yılları arası HÜS tanısı ile hastanemize yatırılan ve tanı kriterlerine uygun 36 (%56,2) kadın, 28 (%43,8) erkek olmak üzere toplam 64 hasta alındı. Hastaların 58'i (%90,6) STEC HÜS, altısı (%9,4) aHÜS idi. Bir aHÜS vakası ikinci atak ile başvurdu ve toplam 65 atak değerlendirildi. Hastalarımız 2014 yılı başından itibaren prospektif olarak izlenmeye başlandı. Tüm hastalarımızın ortalama yaşları  $78,33 \pm 59,06$  (6-201) ay idi. Cinsiyetler arasında başlangıç yaşı açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p:0,191$ ). Beş hasta atak sırasında izlemleri başka merkezde devam edecek şekilde hastaneden ayrıldı. Atak sonrası 49 hasta hastanemizde uzun süreli takiplerine devam etti.

### 4.1. Tüm Hastaların Analizi

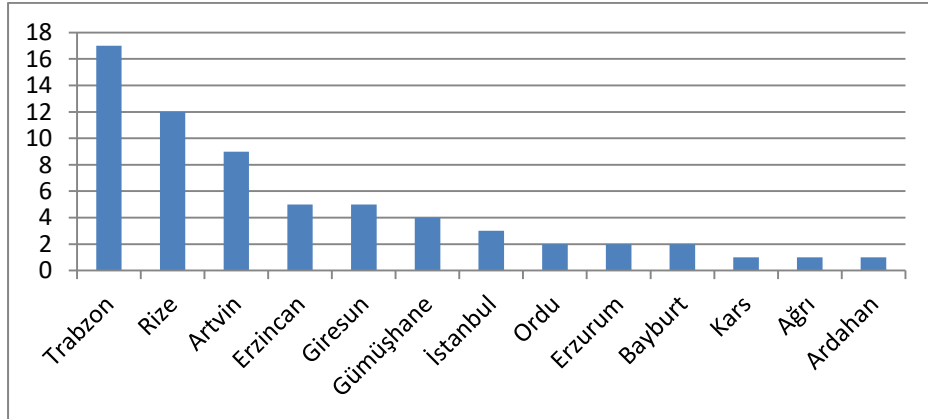
Başvuruda HÜS üçlüsü olarak bilinen Coomb's negatif MAHA, trombositopeni ve kreatinin yüksekliği sırasıyla 30 (%46,2), 63 (%96,9) ve 63 (%96,9) atakta mevcuttu. Tüm hastaların başvuru esnasında bakılan periferik yaymasında hemoliz bulguları mevcuttu. Başvuruda hemoglobin düzeyi 30 (%46,2) hastada 9 g/dL'nin altında olup atak boyunca tüm hastalarda 9 g/dL ve altına düştüğü görüldü. Atak sırasında bir hasta hariç tüm hastalarda trombositopeni görüldü. Trombosit düzeyi normal olan hastanın böbrek biyopsisinde TMA bulguları gösterildi. Başvuruda kreatinin düzeyi normal olan iki hastanın da böbrek fonksiyon testleri atak süresince bozuldu. LDH düzeyi ölçülen 64 hastanın tamamında başvuru veya atak sırasında LDH düzeyi yüksek bulundu.

Hastaların başvuru yıllarına göre dağılımına bakıldığında 2012 yılında 25 (%38,5), 2013 yılında 17 (%26,2), 2014 yılında 13 (%20), 2015 yılında üç (%4,6), 2016 yılında yedi (%10,8) başvuru olmuştu. En yüksek başvuru 2012-2013 yıllarında olup bu yıllardaki vakalar salgın olarak değerlendirildi. Yıllara göre dağılım Şekil 26'da gösterilmiştir. Yıllık başvuru sayısı 2004-2011 yıllarında 0-2 arasında idi.



**Şekil 26. Yıllara Göre Hasta Sayısı**

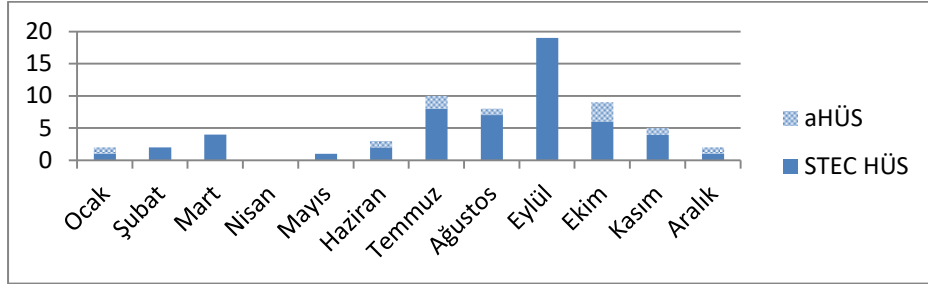
Hastaların yaşadıkları illere göre dağılımına bakıldığında 17'si (%26,6) Trabzon'dan başvurmuştu. Rize'den 12 (%18,8), Artvin'den dokuz (%14,1), Giresun ve Erzincan'dan beşer (%7,8), Gümüşhane'den dört (%6,3), İstanbul'dan üç (%4,7), Erzurum, Ordu ve Bayburt'tan ikişer (%3,1), Kars, Ağrı ve Ardahan'dan birer (%1,6) hasta başvurmuş idi. Olguların yaşadıkları illere göre dağılımı Şekil 27'de verildi. Yıllara göre bakıldığında 2012 yılında Trabzon (%32), 2013 yılında Artvin'in Borçka ilçesi (%35,3) en sık başvurunun olduğu bölgelerdi. Diğer yıllarda başvuran hastalar için başvuru yerine göre dikkat çeken bir farklılık yoktu.



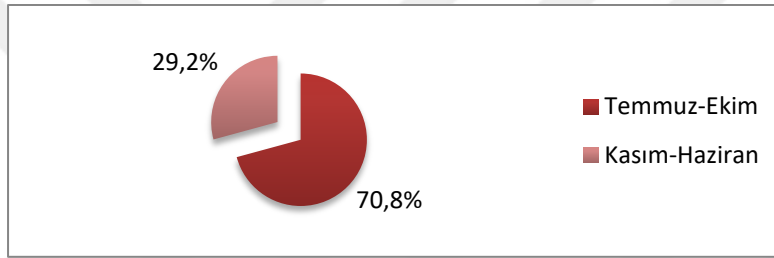
**Şekil 27. Olguların Yaşadıkları İllere Göre Dağılımı**

Tüm hasta başvurularının aylara göre dağılımına bakıldığında 19 (%29,2) hasta Eylül, 10 (%15,4) hasta Temmuz, dokuz (%13,8) hasta Ekim, sekiz (%12,3) hasta Ağustos, beş (%7,7) hasta Kasım, dört (%6,2) hasta Mart, üç (%4,6) hasta Haziran, ikişer (%3,1) hasta Ocak, Şubat ve Aralık, bir (%1,5) hasta Mayıs ayında

başvurmuştu. Vakaların çoğu (%70,8) Temmuz ve Ekim ayları arası başvurarak geç yaz ve sonbahar mevsimlerinde ağırlıklı olan mevsimsel bir dağılım göstermiştir (p:0,001) (Şekil 28-29).



Şekil 28. Olguların Aylara Göre Başvuruları

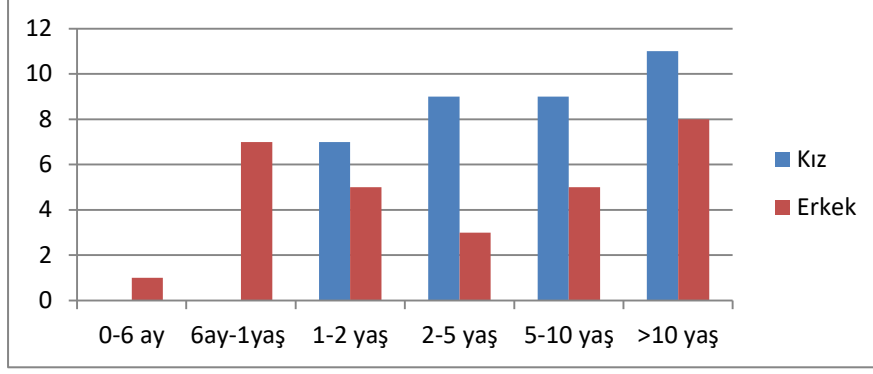


Şekil 29. Olguların Mevsimsel Dağılımı

Hastalarımızda akraba evliliği oranı %17,2 idi. İkişi kardeş, ikisi kuzen olmak üzere dört olgunun aralarında akrabalık bağı vardı. Kuzen ilişkisi olan hastalardan birinin annesi de HÜS geçirmiş olup her üçü de aynı atak mevsiminde tanı almış ve aynı yöreden başvurmuştu. Kardeş olan iki olgu ardışık yıllarda ve atak mevsiminde başvurmuştu. Akrabalık olan hastaların ortalama üç buçuk yıllık izlemlerinde yeni bir atak gözlenmedi ve bu hastaların serum C3 düzeyi normal idi.

Doğum-6 ay arası 1 (%1,6) hasta, 6 ay-1 yaş arası 7 (%10,9) hasta, 1-2 yaş arası 11 (%17,2) hasta, 2-5 yaş arası 12 (%18,8) hasta, 5-10 yaş arası 14 (%21,9) hasta, 10 yaş üstü 19 (%29,7) hasta vardı. Şekil 30'da yaş ve cinsiyet dağılımı gösterilmiştir. Beş yaş altı 32 (%49,2) hasta vardı. Shiga toksin ilişkili HÜS tanısı alan 58 hastanın 25'i (%43,1) beş yaş altında idi. Atipik HÜS tanılı altı olgunun tamamı beş yaş altında idi. İki yaş altında üç (%50) ve bir yaş altında bir (%16,6) aHÜS tanılı hasta vardı. Bir yaş altı HÜS tanısı alan bir hasta 11 ay sonra ikinci atak ile başvurmuştu.





Şekil 30. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

#### 4.1.1. Klinik ve Laboratuvar Analizi

Başvuru anında en sık görülen belirti ishal olup, 55 (%84,6) hastanın atak döneminde ishal mevcuttu. İshal süresi ortalama  $4,78 \pm 2,1$  (1-10) gün idi. Atak döneminde 46 (%70,8) hastada kanlı ishal, 19 (%29,2) hastada ateş, 53 (%81,5) hastada kusma, 37 (%56,9) hastada karın ağrısı, 18 (%27,7) hastada abdominal kramp vardı. Olguların 63'ünde ishal, kusma, karın ağrısı veya kramp gibi en az bir GİS ile ilişkili semptom vardı.

Antibiyotik öyküsü sorgulanan 46 hastanın 26'sı (%56,5) en az bir çeşit antibiyotik kullanmıştı. Bu olgulardan 32'sinin (%69,9) kanlı ishali olup bunların 22'si (%68,8) başvuru öncesi en az bir çeşit antibiyotik kullanmıştı. Kanlı ishal varlığı ile antibiyotik kullanım öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p:0,027$ ).

Dört (%6,2) hastada peteşi, 5 (%7,7) hastada ekimoz mevcuttu. Başvuruda peteşi veya ekimozu olan ve olmayan hastaların başvuru trombosit sayısı sırasıyla ortalama  $54555 \pm 26282$  (26000-109000)/ $\text{mm}^3$  ve  $64746 \pm 41547$  (10000-250000)/ $\text{mm}^3$  idi.

Hastaların dokuzu (13,8) dehidratasyon ile başvurdu. Dehidratasyonu olan dokuz hastanın hepsinde ishal olup dehidratasyon bulgusu olmayan 56 hastanın 46'ında ishal vardı. Başvuru anında 22 (%33,8) hastada ödem, 35 (%53,8) hastada anüri, dokuz (%13,8) hastada oligüri vardı. Yirmi bir (%32,38) hastada idrar çıkışı normal sınırlarda idi. Başvuruda oligoanüri varlığı, ölen ve sağ kalan hastalarda sırasıyla %100 ve %61,1 olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p:0,012$ ).

Başvuruda anüri varlığı, ölen ve sağ kalan hastalarda sırasıyla %100 ve %44,4 olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,001).

Tablo 7, 8 ve 9'da hastalarımızın klinik ve laboratuvar özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 7. Tüm HÜS Hastalarımızın Klinik Özellikleri-1**

Cinsiyet (K/E)		
Kadın (n,%)	36	56,2
Erkek (n,%)	28	43,8
Yaş (ay, min-max)	78,33±59,06	(6-201)
Antibiyotik alımı (n,%)	26	56,5
İshal (n,%)	55	84,6
İshal süresi (gün, min-max)	4,78±2,15	(1-10)
Kanlı ishal (n,%)	46	70,8
Karın ağrısı (n,%)	37	56,9
Kramp(n,%)	18	27,7
Kusma (n,%)	53	81,5
Ödem (n,%)	22	33,8
Ateş (n,%)	19	29,2
Dehidratasyon (n,%)	9	13,8
Ekimoz (n,%)	5	7,7
Peteşi (n,%)	4	6,2

**Tablo 8. Tüm HÜS Hastalarımızın Klinik Özellikleri-2**

Tanıda		
Anüri (n,%)	35	53,8
Oligüri (n,%)	9	13,8
Atakta		
Oligüri (n,%)	10	15,4
Süresi (gün, min-max)	4,6±3,2	(1-10)
Anüri (n,%)	35	53,8
Süresi (gün, min-max)	14,1±11,2	(1-51)
Hematolojik remisyon (n,%)	53	81,5
Zamanı (gün, min-max)	12,21±10,93	(3-63)
Renal remisyon (n,%)	45	69,2
Zamanı (gün, min-max)	21,64±18,66	(4-97)
Ölüm (n,%)	11	16,9
Yatış süresi (gün, min-max)	35,18±19,55	(6-98)
Uzun süreli izlem		
Hasta sayısı (n)	49	
Süresi (ay, min-max)	30,36±15,39	(2-53)

Hastaların 64'ünden Shiga toksin açısından tetkik edilmek üzere dış merkeze numune gönderildi. İl Halk Sağlığı Müdürlüğü'nce alınarak Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi'ne gönderilen dışkı örneklerinin bazıları, transfer koşullarına riayet edilmemesi sebebi ile çalışmaya uygun bulunmadı. Dışkı tetkiki uygun olan 41 hastanın 17'sinde (%41,5) dışkıda STEC varlığı gösterildi. Bunların 15'inde PCR ile Stx pozitifliği saptanırken ikisinin ise dışkı kültüründe Stx salgılayan *E. coli* O26 ve *E. coli* O104: H4 üretildi. Yedi hastada hem Stx1 hem Stx2 iken olguların altısında sadece Stx2 ve ikisinde sadece Stx1 pozitif idi. Başlangıçta ishal olmayan 10 hastanın yedisinin gaita tetkiki çalışma için uygun olup dördünde (%57,1) Stx1 veya Stx2 saptandı. Başlangıçta ishali olan 55 hastanın 34'ünün dışkı tetkiki çalışma için uygun olup bu hastaların 13'ünde (%38,2) EHEC pozitifliği saptandı. İshalin olması veya olmaması ile Stx varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,355).

**Tablo 9. Tüm HÜS Hastalarının Laboratuvar Özellikleri**

Hemoglobin (g/dL)	65	
Tanıda (±SS,min-max)	9,21±1,98	(4,4-13,2)
Minimum (±SS,min-max)	5,53±1,07	(2-9)
Taburculukta (±SS,min-max)	8,8±1,39	(5,5-11,9)
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	65	
Tanıda (±SS,min-max)	63335±39778	(10000-250000)
Minimum (±SS,min-max)	40293±29532	(4000-204000)
Taburculukta (±SS,min-max)	276775±135316	(83000-643000)
Beyaz Küre	65	
Tanıda (±SS,min-max)	13909±6459	(4100-35500)
Minimum (±SS,min-max)	5510±6597	(1360-51000)
Maximum (±SS,min-max)	20040±10456	(7800-65800)
Taburculukta (±SS,min-max)	6726±4112	(2160-29600)
LDH (U/L)	64	
Tanıda (±SS,min-max)	2146±1201	(31-7015)
Maximum (±SS,min-max)	2583±1340	(593-7740)
Taburculukta (±SS,min-max)	308±102	(125-649)
Kreatinin (mg/dL)	65	
Tanıda (±SS,min-max)	2,94±2,13	(0,47-8,49)
Maximum (±SS,min-max)	4,69±2,52	(0,58-8,63)
Taburculukta (±SS,min-max)	0,75±0,51	(0,15-2,92)

Ciddi hastalık kriterlerinin varlığına göre 32 hasta ciddi hastalık grubunda idi. Bu tanımlamaya göre ciddi hasta grubunda anüri süresi yedi günden uzun olan 22

hasta, KBY ile izlenen (Evre 1 hariç) dört hasta, ağır böbrek dışı tutulum bulguları olan (pulmoner hemoraji, status epileptikus, inme, hipertansif ensefalopati) 14 hasta, ölen 11 hasta, uzun süre antikonvülzan tedavi alan 11 hasta vardı. Hiçbir hastada kolon nekrozu veya perforasyon, şok, hipertansif ensefalopati, koagülopati ve insülin bağımlı diyabet gelişmedi.

Ciddi hastalık ile başvurudaki LDH yüksekliği, başvurudaki kreatinin yüksekliği, başvurudaki GFR düşüklüğü ve hipokomplementemi (C3 düşüklüğü) varlığı, atak süresinde maksimum yüksek beyaz küre sayısı, LDH ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı ilişki vardı (Tablo 10).

**Tablo 9. Tüm Hastaların Laboratuvar Bulguları ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki**

	n	Ciddi Hastalık	n	Ciddi Olmayan Hastalık	p*
Başvuruda Hb (g/dL)	32	9,59±1,8 (4,4-12,9)	33	8,85±2,1 (5,1-13,2)	0,061
Başvuruda Plt (/mm <sup>3</sup> )	32	58656±26360 (20000-141000)	33	67872±49481 (10000-250000)	0,773
Başvuruda BK (/mm <sup>3</sup> )	32	14389±6524 (4500-28100)	33	13574± 6309 (4900-35500)	0,675
Başvuruda LDH (U/L)	32	2530±1331 (31-7015)	32	1763±925 (182-4006)	<b>0,004</b>
Başvuruda Cr (mg/dL)	32	3,33± 2 (0,47-8,49)	33	2,55±2,21 (0,47-8,43)	<b>0,041</b>
Başvuruda GFR	32	26,37±21,42 (7-99)	33	43,96±27,8 (8-113)	<b>0,007</b>
Min Hb (g/dL)	32	5,41±1,03 (2-7,1)	33	5,64±1,12 (3,9-9)	0,758
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	32	38750±19357 (4000-101000)	33	41790±37103 (10000-204000)	0,341
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	32	23439±12486 (8300-65800)	33	16743± 6699 (7800-35500)	<b>0,011</b>
Max LDH (U/L)	32	3081±1481 (970-7740)	32	2084±970 (593-4006)	<b>0,003</b>
Max Cr (mg/dL)	32	5,79±1,69 (3,24-8,5)	33	3,62±2,75 (0,58-8,63)	<b>0,001</b>
Azalmış C3 (%)	32	19 (%59,4)	31	8 (%25,8)	<b>0,015**</b>

\*Mann Whitney U testi \*\* Ki kare testi

Ölüm ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Tablo 11’de incelendi. En düşük trombosit sayısı ve en yüksek beyaz küre sayısı ölen hastalarda anlamlı derecede farklılık gösterdi (p:0,047 ve p:0,001).

**Tablo 10. Tüm Hastaların Laboratuvar Bulguları ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Ölüm</b>	<b>n</b>	<b>Sağkım</b>	<b>p*</b>
Başvuruda Hb (g/dL)	11	9,25±2,42 (4,4-12,9)	54	9,2±1,9 (5,1-13,2)	0,668
Başvuruda Plt (/mm <sup>3</sup> )	11	46272±20765 (20000-89000)	54	66811±41912 (10000-250000)	0,067
Başvuruda BK (/mm <sup>3</sup> )	11	13985±9029 (4500-28100)	54	13974±5809 (4900-35500)	0,331
Başvuruda LDH (U/L)	11	2080±688 (1099-3373)	54	2160±1286 (31-7015)	0,852
Başvuruda Cr (mg/dL)	11	2,33±1,14 (0,47-3,98)	54	3,06±2,27 (0,47-8,49)	0,540
Min Hg (g/dL)	11	5,1±1,48 (2-7,1)	54	5,61±0,97 (3,9-9)	0,457
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	11	25545±10386 (4000-43000)	54	43298±31281 (10000-204000)	<b>0,047</b>
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	11	31374±15109 (16200-65800)	54	17731±7541 (7800-46900)	<b>0,001</b>
Max LDH (U/L)	11	3200±1639 (1636-7740)	54	2455±1249 (593-7015)	0,145
Max Cr (mg/dL)	11	5,5±1,59 (3,42-8,15)	54	4,52±2,65 (0,58-8,63)	0,255

\*Mann Whitney U testi

Kötü prognoz ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Tablo 12’de incelendi. Maksimum beyaz küre sayısının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterildi (p:0,001).

**Tablo 11. Tüm Hastaların Laboratuvar Bulgularının Kötü Prognoz ile İlişkisi**

	<b>n</b>	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>n</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p*</b>
Başvuruda Hb (g/dL)	32	9,41±1,92 (6,3-13,2)	28	9±1,95 (5,1-12,5)	0,614
Başvuruda Plt (/mm <sup>3</sup> )	32	57840±23442 (10000-101000)	28	67344±50401 (22000-250000)	0,767
Başvuruda BK (/mm <sup>3</sup> )	32	14620±5850 (6400-26930)	28	12384±5299 (4900-35500)	0,328
Başvuruda LDH (U/L)	32	2223±1225 (182-5980)	28	2272±1388 (31-7015)	0,988
Başvuruda Cr (mg/dL)	32	3,03±2,06 (0,5-7,24)	28	3,24±2,5 (0,47-8,49)	0,594
Min Hg (g/dL)	32	5,54±0,75 (3,9-6,9)	28	5,66±1,15 (4,1-9)	0,767
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	32	42955±23412 (10000-101000)	28	42724±36610 (17000-204000)	0,836
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	32	20835±8976 (9100-46900)	28	14996±5901 (7800-35500)	<0,001
Max LDH (U/L)	32	2702±1019 (838-5980)	28	2450±1380 (593-7015)	0,224
Max Cr (mg/dL)	32	4,85±2,51 (0,72-8,63)	28	4,6±2,82 (0,58-8,49)	0,519

\*Mann Whitney U testi

Ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan laboratuvar testleri (Cr, LDH, BK, trombosit), eşik değerinin saptanması amacıyla ayrıntılı olarak tekrar değerlendirildi.

Atak süresince minimum trombosit sayısı 30.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olmasının ölüm ile ilişkisi incelendiğinde trombosit sayısı 30.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olan 29 hastanın dokuzu (%31) ölümlerinde trombosit sayısı  $\geq$ 30.000/mm<sup>3</sup> olan 36 hastanın ikisi (%5,6) atak döneminde öldü. İstatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,041) (Tablo 13).

**Tablo 12. Atak Süresince Minimum Trombosit Sayısının 30.000/mm<sup>3</sup>'ün Altında Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	n	Min Plt <30.000/mm <sup>3</sup> (%)	MinPlt $\geq$ 30.000/mm <sup>3</sup> (%)	p*
Ciddi olanlar	32	20 (52,6)	12 (44,4)	0,690
Ciddi olmayanlar	33	18 (47,4)	15 (55,6)	
Ölüm	11	9 (31)	2 (5,6)	<b>0,041**</b>
Sağkalım	54	20 (69)	34 (94,4)	
Kötü prognoz	32	20 (57,1)	12 (48)	0,662
İyi prognoz	28	15 (42,9)	13 (52)	

\*Ki kare testi \*\* Fisher's Exact testi

Atak süresince maksimum beyaz küre sayısının 20.000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde olmasının ölüm ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptandı (p:0,036 ve p<0,001) (Tablo 14).

**Tablo 13. Maksimum Beyaz Küre Sayısının 20.000/mm<sup>3</sup>'ün Üstünde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	n	Max BK >20.000/mm <sup>3</sup> (%)	Max BK $\leq$ 20.000/mm <sup>3</sup> (%)	p*
Ciddi hastalık	32	17 (65,4)	15 (38,5)	0,061
Ciddi olmayan hastalık	33	9 (34,6)	24 (61,5)	
Ölüm	11	8 (30,8)	3 (7,7)	<b>0,036</b>
Sağkalım	54	18 (69,2)	36 (92,3)	
Kötü prognoz	32	20 (87)	12 (32,4)	<b>&lt;0,001</b>
İyi prognoz	28	3 (13)	25 (67,6)	

\* Ki kare testi

Başvurudaki kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olmasının, ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz ile ilişkisi Tablo 15'te incelendi. Buna göre başvurda kreatinin düzeyi 2 mg/dL'den yüksek olan hastaların ciddi seyrettiği görüldü (p:0,001).

**Tablo 14. Başvurdaki Kreatin Düzeyinin 2 mg/dL'nin Üzerinde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	n	Başvurdaki Cr >2 mg/dL (%)	Başvurdaki Cr ≤2 mg/dL (%)	p*
Ciddi hastalık	32	26 (66,7)	6 (23,1)	<b>0,001</b>
Ciddi olmayan hastalık	33	13 (33,3)	20 (76,9)	
Ölüm	11	8 (20,5)	3 (11,5)	0,503**
Sağkalım	54	31 (79,5)	23 (88,5)	
Kötü prognoz	32	19 (51,4)	13 (56,5)	0,901
İyi prognoz	28	18 (48,6)	10 (43,5)	

\* Ki kare testi \*\* Fisher's Exact Testi

Atak süresince maksimum kreatinin düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerinde olması ile ciddi hastalık ile ilişkiliydi (p<0,001) (Tablo 16).

**Tablo 15. Maksimum Kreatinin Düzeyinin 2 mg/dL'nin Üzerinde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	n	Maksimum Cr >2 mg/dL (%)	Maksimum Cr ≤2 mg/dL (%)	p*
Ciddi hastalık	32	32 (62,7)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
Ciddi olmayan hastalık	33	19 (37,3)	14 (100)	
Ölüm	11	11 (21,6)	0 (0)	0,102**
Sağkalım	54	40 (78,4)	14 (100)	
Kötü prognoz	32	29 (60,4)	3 (25)	0,061
İyi prognoz	28	19 (39,6)	9 (75)	

\* Ki kare testi \*\* Fisher's Exact Testi

Başvurudaki ve maksimum LDH düzeylerinin normal üst sınırınının 10 katından fazla olmasının ciddi hastalık, ölüm ve prognoz ile ilişkisi incelendiğinde ciddi hastalıkla ilişkili olduğu görüldü (p:0,033 ). Bu ilişki Tablo 17 ve Tablo 18'de gösterilmiştir.

**Tablo 16. Başvuruda LDH Düzeyinin Normal Üst Sınırının 10 Katından Fazla Olmasının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz ile İlişkisi**

	n	Başvurudaki LDH>2500 U/L (%)	Başvurudaki LDH ≤2500 U/L (%)	p*
Ciddi olanlar	32	15 (71,4)	17 (39,5)	<b>0,033</b>
Ciddi olmayanlar	32	6 (28,6)	26 (60,5)	
Ölüm	11	2 (9,5)	9 (20,9)	0,314**
Sağkalım	53	19 (90,5)	34 (79,1)	
Kötü prognoz	32	10 (47,6)	22 (57,9)	0,627
İyi prognoz	27	11 (52,4)	16 (42,1)	

\* Ki kare testi \*\* Fisher's Exact Testi

**Tablo 17. Maksimum LDH Düzeyinin Normal Üst Sınırının 10 Katından Fazla Olmasının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz ile İlişkisi**

	n	Max LDH>2500 U/L (%)	Max LDH ≤2500 U/L (%)	p*
Ciddi olanlar	32	22 (66,7)	10 (32,3)	<b>0,012</b>
Ciddi olmayanlar	32	11 (33,3)	21 (67,7)	
Ölüm	11	7 (21,2)	4 (12,9)	0,583**
Sağkalım	53	26 (78,8)	27 (87,1)	
Kötü prognoz	32	21 (65,6)	11 (40,7)	0,099
İyi prognoz	27	11 (34,4)	16 (59,3)	

\* Ki kare testi \*\* Fisher's Exact Testi

Serum C3 düzeyi STEC HÜS tanımlı iki hasta haricinde 63 hastada bakıldı. Buna göre C3 düzeyi bakılan 63 hastanın 27'sinde (%42,9), STEC HÜS hastası olan 56 hastanın 21'inde (%36,2), aHÜS hastalarının beşinde (%83) hipokomplementemi mevcuttu. İshalle başvuran ve C3 sonucu bilinen 53 hastanın 24'ünde (%45,3) hipokomplementemi vardı. Başlangıçta hipokomplementemik olan hastaların dördünde atak sonrasında en az altı ay C3 düşüklüğü devam etti.

#### 4.1.2. Renal Analiz

Kırk beş (%69,2) hastanın idrar çıkım miktarı azalmış olup bunlardan 35'i (%53,8) anürik sınırlarda idi. Ölen hastaların hepsi anürik olup ortalama  $16,6 \pm 10,1$



(3-30) gün sürdü. Yaşayan hastalarda oligürinin normale dönüş süresi ortalama  $15,3 \pm 12,3$  (1-53), anürinin normale dönüş süresi  $18,4 \pm 12,3$  (4-53) gün idi.

Oligoanüri, anüri, sadece oligüri varlığı ve süresi ile ölüm, ciddi hastalık ve kötü prognoz arasındaki ilişki incelendi.

İdrar miktarı azalmış 45 hastanın 11'i öldü. Ölen hastaların hepsinde anüri vardı. Buna göre anürisi olup ölen 11 (%31,4) hasta vardı. Anürisi olup uzun süreli izlemde KBY ve proteinürisi olan 13 (%56,5) hastanın ikisinde aynı zamanda atak sonrası hipertansiyon da devam etti. Sadece oligürisi olan hastalardan ölen veya izlemde hipertansiyonu devam eden yoktu. Atak süresince sadece oligürisi olup uzun süreli izlemde KBY ve proteinürisi olan dört (%44,4) hasta vardı.

Oligoanüri, anüri, sadece oligüri varlığı ve süresi ile ölüm arasındaki ilişki Tablo 19 ve Tablo 20'de gösterilmiştir. Buna göre idrar miktarı azalmasının varlığının ve süresinin ölüm ilişkili olduğu görüldü. Subgrup analizi yapıldığında bu ilişkinin anüriden kaynaklandığı, anüri olmaksızın sadece oligüri varlığının veya süresinin ölüme etkisinin olmadığı görüldü.

**Tablo 18. Anüri ve Oligüri Varlığı ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	Ölüm	Sağkalım	p*
Oligoanüri varlığı(%)	11 (24,4)	34 (75,6)	<b>0,014**</b>
Oligürik yokluğu (%)	0 (0)	20 (100)	
Anüri varlığı (%)	11 (31,4)	24(68,6)	<b>0,002</b>
Anürik yokluğu (%)	0 (0)	30 (100)	

\*Ki kare testi \*\* Fisher's Exact Testi

**Tablo 19. Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Süresi ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	n	Ölüm	n	Sağkalım	p*
Oligoanüri süresi (gün)	11	$21,1 \pm 9,4$ (5-30)	54	$8,4 \pm 11,9$ (0-53)	<b>&lt;0,001</b>
Anüri süresi (gün)	11	$16,6 \pm 10,1$ (3-30)	54	$5,75 \pm 10$ (0-51)	<b>&lt;0,001</b>
Sadece oligüri süresi (gün)	11	0	54	$0,83 \pm 2,2$ (0-10)	0,125

\*Mann Whitney U testi

İdrar miktarı azalması, anüri varlığı ve süresi ile prognoz arasındaki ilişki incelendiğinde idrar miktarı normal olan 17 hastanın dördü (%23,5), idrar miktarı azalmış 43 hastanın 28'si (%65,1) kötü prognoz gösterdi (p:0,009).

Yine anürisi olan 35 hastanın 24'ü (%68,6), anürisi olmayan 30 hastanın sekizi (%26,7), sadece oligürisi olan 10 hastanın dördü (%40) oligürisi olmayan 17 hastanın dördü (%23,5) kötü prognoz göstermiştir. İdrar miktarının azalmasının veya süresinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ancak bu ilişkinin anüri varlığı ve süresinden kaynaklandığı görüldü. Sadece oligüri varlığı ve süresinin kötü prognoz ile ilişkili olmadığı saptandı. Tablo 21 ve Tablo 22'de bu ilişki gösterilmiştir.

**Tablo 20. Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Varlığı ile Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p</b>
Oligoanüri varlığı (%)	28 (65,1)	15(34,9)	<b>0,009</b>
Normal idrar çıkımı (%)	4 (23,5)	13 (76,5)	
Anüri varlığı (%)	24 (68,6)	11 (31,4)	<b>0,002*</b>
Anüri yokluğu (%)	8 (26,7)	22 (73,3)	
Sadece oligüri varlığı (%)	4 (40)	6 (60)	0,733**
Normal idrar çıkımı (%)	4 (23,5)	13 (76,5)	

\*Ki Kare testi \*\*Fisher's Exact testi

**Tablo 21. Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Süresi ile Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Kötü prognoz</b>	<b>n</b>	<b>İyi prognoz</b>	<b>p*</b>
Oliganüri süresi (gün)	32	16,21±14,4 (0-53)	28	5,2±6,6 (0-24)	<b>0,001</b>
Anüri süresi (gün)	32	12,1±12 (0-51)	28	2,9±5 (0-18)	<b>0,001</b>
Sadece oligoüri süresi (gün)	32	0,89± 2,3 (0-10)	28	0,56±1,9 (0-10)	0,543

\*Mann Whitney U testi

Tüm hasta grubunda başvuruda, taburculukta ve son kontrolde bakılan GFR düzeyleri sırasıyla 35,3±26,21 (7-113), 112,1±52,94 (18-275), 161,57±48,08 (69-347) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> idi. Başvuruda 63 (%96,9) hastanın GFR düzeyi düşük bulundu. Sadece iki hastanın başvuruda GFR düzeyi normaldi.

Atak sonrası taburcu edilen 49 hastanın 30 (%46,2)'unda GFR düzeyi normale dönmüştü. Taburcu edilen diğer hastaların GFR düzeyi 12 hastada 60-89 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, altı hastada 30-59 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, bir hastada 15-29 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> aralığında idi.

Taburculuğu yapılan 49 hasta ortalama 30,36±15,39 ay takip edildi. On dokuz hastada hafif, bir hastada orta ve bir hastada ağır olmak üzere 21 hastada proteinüri uzun süreli izlemlerinde devam etti.

İzlemde 28 (%57,1) hasta renal sekelsiz, 17 hasta GFR>90 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olup sürekli proteinüri ile izlendi (Evre 1 KBY). Üç (%6,1) hastada GFR 60-89 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasında idi (Evre 2 KBY). Bir hastada SDBY gelişti ve böbrek nakli sonrası normal GFR ve hafif proteinüri düzeyi ile izlendi.

Atak sırasındaki diyaliz gereksinim süresi ile uzun dönemde GFR arasındaki ilişki incelendiğinde diyaliz gereksinim süresi ile GFR arasında negatif korelasyon gösterildi. Yani atak döneminde uzun süre diyaliz gereksiniminin uzun dönemde azalmış GFR ile ilişkiliydi (Tablo 23).

**Tablo 22. Diyaliz Gereksinim Süresi ile Son Kontroldeki GFR Arasındaki Korelasyon**

	<b>N</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	<b>P*</b>
Son kontrol GFR	49	-,364	<b>0,010</b>

\*Spearman korelasyon analizi

Atak sırasında 33 (%50,8) hastada hipertansiyon vardı. Uzun süreli izlemlerinde sadece üç hastada hipertansiyon devam etti.

#### **4.1.3. Böbrek Dışı Solid Organ Tutulum Analizi**

Otuz dört (%52,3) hastada böbrek dışı tutulum vardı. Nörolojik tutulum 28 (%43,1), akciğer tutulumu 12 (%16,9) ve pankreatit beş (%7,7) hastada vardı. Birden fazla organ tutulumu olan 10 (%15,4) hasta vardı. Nörolojik tutulum ve pankreatit olan dört hasta, nörolojik tutulum ve akciğer tutulumu olan yedi hasta olup olgulardan birinde her üç organ tutulumu birlikteliği vardı. Dokuz hasta DPH, bir

hasta status epileptikus ve bir hasta sepsis nedeni ile olmak üzere toplam 11 (%16,9) hasta atak döneminde öldü.

#### 4.1.3.1. Nörolojik Tutulum

En sık görülen böbrek dışı tutulum nörolojik tutulum idi. Nörolojik tutulum sekiz hastada başvuru günü olmakla birlikte ortalama  $3,89 \pm 3,46$  (1-16) günde ortaya çıktı. Nörolojik tutulum içinde en sık görülen bulgu ise 28 hastanın 19'unda (%65,8) görülen nöbetti. Diğer nörolojik bulgular; sekiz hastada ciddi baş ağrısı, bir hastada senkop, iki hastada kolda parestezi, birer hastada deliryum, inme ve geçici görme kaybıydı. On dört hasta eş zamanlı entübasyon gereksinimi gösteren status epileptikus varlığı veya kranial görüntülemelerde HÜS ile uyumlu parankimal değişikliklerin saptanması nedeniyle ağır nörolojik tutulum olarak değerlendirildi.

Yirmi yedi hastanın santral sinir sistemi görüntülemesi yapıldı. On dört hastanın krania manyetik rezonans (MR) görüntülemesi normal olup yedi hastada HÜS ile ilişkili bulgular saptandı. Bunlar üç hastada bazal ganglionlarda, iki hastada periventriküler birer hastada tektum ve singulat gyrusta T2'de sinyal artışıydı. Bu olgulardan biri PRES olarak değerlendirildi. Ayrıca rastlantısal olarak dört hastada sinüzit, birer hastada nöroepitelyal kist, pineal kist ve koroidal fissür kisti saptandı.

Nörolojik tutulumu olan hastaların 13'ü (%46,4) yoğun bakım ihtiyacı duyarken 10'u (%35,7) mekanik ventilatöre bağlandı ve altısı (%21,4) atak döneminde öldü. Kalan 22 hastanın biri takipten çıktı. Yirmi bir hastanın 11'i taburculuk sonrası epilepsi nedeni ile uzun süre antikonvülzan tedavi aldı. On hastanın atak sonrası izleminde herhangi bir nörolojik problem gözlenmedi. Hastaların birinde atak döneminde kapsula interna tutulumuna ikincil tetrapleji gelişmiş olup uzun dönemde dört ekstremitede inme sekeline yönelik rehabilitasyonla izlenmektedir. Atak döneminde nörolojik tutulumu olan hastaların uzun süreli takiplerinde 11 hastanın KBY, hipertansiyon ve proteinüri ile izlendiği görüldü. Bu hastaların birinde Evre 5 KBY, üç hastada Evre 2 KBY ve yedi hastada hafif proteinürinin olduğu Evre 1 KBY vardı. Ağır nörolojik tutulumu olan 14

hastanın altısı (%42,9), ağır nörolojik tutulumu olmayan hastaların beşi (%9,8) öldü. Ağır nörolojik tutulumu olan 14 hastanın 11'i kötü prognoz gösterdi.

Sadece nörolojik tutulumu olan 21 hasta vardı. Bu hastaların sadece biri atak sırasında status epileptikus nedeniyle öldü. Uzun süreli izlemlerinde ikisinde hipertansiyonun ve hafif proteinürinin eşlik ettiği birinde Evre 5 KBY diğerinde Evre 2 KBY olan iki hasta, birinde izole hafif proteinürinin eşlik ettiği Evre 2 KBY ve altısında hafif proteinürinin olduğu Evre 1 KBY olan yedi hasta vardı. Sadece nörolojik tutulumun ölüm ve kötü prognoz ile ilişkili olmadığı bulundu ( $p>0,05$ ).

Nörolojik tutulumun ölüm ile ilişkisi gösterilemezken ağır nörolojik tutulum varlığında ölüm anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p:0,009$ ) (Tablo 24).

**Tablo 23. Nörolojik Tutulum ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
Nörolojik tutulumu olan (%)	6 (21,4)	22(78,6)	0,509
Nörolojik tutulumu olmayan (%)	5 (13,5)	32 (86,5)	
Ağır nörolojik tutulumu olan (%)	6 (42,9)	8 (57,1)	<b>0,009</b>
Ağır nörolojik tutulumu olmayan (%)	5 (9,8)	46 (90,2)	

\*Fisher's Exact testi

#### **4.1.3.2. Akciğer Tutulumu**

Akciğer tutulumu olan 11 hastanın ilk bulguları ortalama  $14,4\pm 11,8$  (3-43) günde ortaya çıktı. Akciğer tutulumu olan 11 hastanın onunda (%90,9) yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı olurken dokuzu (%81,8) atak döneminde öldü. Hastaların beşinde izole akciğer tutulumu vardı ve izole akciğer tutulumu olan hastaların dördü atak döneminde öldü. Kalan üç hastanın biri hipertansiyon ve hafif proteinürinin eşlik ettiği Evre 2 KBY ve birinde ağır diğerinde hafif proteinürinin olduğu iki hasta ise Evre 1 KBY ile izlendi.

Akciğer tutulumu ve izole akciğer tutulumunun ölüm ve kötü prognoz ile ilişkisi Tablo 25 ve 26'da gösterilmiştir. Alt grup analizi yapıldığında izole akciğer tutulumunun ölüm ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve bu olumsuzlukların DPH varlığından kaynaklandığı görüldü.

**Tablo 24. Akciğer Tutulumu ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
Akciğer tutulumu olan(%)	9 (81,8)	2(18,2)	<b>&lt;0,001</b>
Akciğer tutulumu olmayan (%)	2 (3,7)	52 (96,3)	
İzole akciğer tutulumu olan (%)	4 (80)	1(20)	<b>0,002</b>
İzole akciğer tutulumu olmayan (%)	7 (11,7)	53(88,3)	
DPH olan (%)	9 (100)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
DPH olmayan (%)	2 (3,6)	54 (96,4)	

\* Fisher's Exact testi

**Tablo 25. Akciğer Tutulumu ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>P**</b>
Akciğer tutulumu olan(%)	11 (100)	0(0)	<b>&lt;0,001*</b>
Akciğer tutulumu olmayan (%)	21 (37,7)	28 (62,3)	
İzole akciğer tutulumu olan (%)	5 (100)	0 (0)	<b>0,029</b>
İzole akciğer tutulumu olmayan (%)	27 (49,1)	28 (50,9)	
DPH olan (%)	9 (100)	0 (0)	<b>0,002</b>
DPH olmayan (%)	23 (45,1)	28 (54,9)	

\*Ki kare testi \*\*Fisher's Exact testi

Dokuz hastada DPH vardı. Hepsi atak sırasında öldü. Pulmoner hemorajisi olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerleri, anüri süresi ve başvurdaki GFR düzeyleri karşılaştırıldığında minimum trombosit sayısı, maksimum beyaz küre sayısı ve anüri süresi pulmoner hemorajisi olan hastalarda anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulundu (Tablo 27).

**Tablo 26. DPH Olan ve Olmayan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması**

	n	DPH Olan Hastalar	n	DPH Olmayan Hastalar	p*
Yaş (ay)	9	95,88±56,5 (17-176)	56	75,51±59,4 (6-201)	0,275
Cinsiyet (K/E)	9	7/20	56	29/27	0,172**
İshal süresi (gün)	7	4,57±2,2 (2-7)	48	4,81±2,1 (1-10)	0,778
Başvuruda Hb (g/dl)	9	9,31±2,6 (4,4-12,9)	56	9,2±1,8 (5,1-13,2)	0,569
Başvuruda Plt (/mm <sup>3</sup> )	9	46666±21272 (20000-89000)	56	66014±41505 (10000-250000)	0,117
Başvuruda BK (/mm <sup>3</sup> )	9	13726±10060 (4100-28100)	56	13939± 5815 (4900-35500)	0,301
Başvuruda LDH (U/L)	9	1927±597 (1099-2694)	55	2182±1273 (31-7015)	0,765
Başvuruda Cr (mg/dL)	9	2,28± 1,05 (0,47±3,54)	56	3,04±2,24 (0,47-8,49)	0,506
Başvuruda GFR	9	17,7±32,6 (0-99)	56	30,05±28,28 (0-113)	0,081
Min Hb (g/dl)	9	4,86±1,47 (2-7,1)	56	5,64±0,97 (3,9-9)	0,124
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	9	23555±9606 (4000-37000)	56	42983±30793 (10000-204000)	<b>0,026</b>
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	9	32268±16711 (16200-65800)	56	18075± 7629 (7800-46900)	<b>0,004</b>
Max LDH (U/L)	9	3258±1814 (1636-7740)	55	2182±1273 (593-7015)	0,213
Max Cr (mg/dL)	9	5,72±1,63 (3,42-8,15)	56	4,52±2,61 (0,58-8,63)	0,203
Anüri süresi (gün)	9	17,1±10,27 (3-30)	56	6,07±10,1 (0-51)	<b>0,002</b>

\*Mann Whitney U testi \*\* Ki kare testi

Diffüz pulmoner hemorajisi olan hastaların tedavi karşılaştırmasında; trombosit, eritrosit, plazma infüzyon sayısı, plazma değişim sayısı ve diyaliz gereksinim süresi pulmoner hemoraji olan hastalarda anlamlı derecede yüksek idi ( $p<0,05$ ). Ayrıca trombosit, eritrosit, plazma infüzyon ve plazma değişimi yapılan hasta oranı da pulmoner hemorajisi olanlarda daha fazla idi (Tablo 28).

**Tablo 27. DPH Olan ve Olmayan Hastaların Tedavi Karşılaştırması**

	n	DPH Olan Hastalar	n	DPH Olmayan Hastalar	p*
Trombosit infüzyonu	9	7/9 (77,8)	56	11/56 (19,6)	<b>0,001**</b>
Trombosit infüzyon sayısı	9	3,66±5,97 (0-19)	56	0,25±0,54 (0-2)	<b>&lt;0,001</b>
Eritrosit infüzyonu	9	8/9 (88,9)	48	47/56 (83,9)	1,000**
Eritrosit infüzyon sayısı	9	6,11± 5,64 (0-20)	56	2,48±2,0 (0-8)	<b>0,007</b>
Plazma infüzyonu	9	9/9 (100)	56	55/56 (98,2)	1,000**
Plazma infüzyon sayısı	9	34±13,63 (18-59)	56	25,23±15,63 (0-77)	<b>0,048</b>
PE	9	7/9 (77,8)	56	34/56 (60,7)	0,466**
PE sayısı	9	8,77±5,89 (0-18)	56	3,57±3,87 (0-13)	<b>0,010</b>
Diyaliz ihtiyacı	9	30,66±16,24 (4-57)	56	13,83±13,94 (0-71)	<b>0,003</b>

\*Mann Whitney U testi \*\* Fisher's exact testi

Saptanan bu farklılıkların pulmoner hemorajinin nedeniyle olup olmadığını araştırmak amacıyla pulmoner hemorajisi olan hastaların kanama öncesi ve sonrası tedavi ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında eritrosit ve trombosit infüzyon sayısının kanama sonrası dönemde anlamlı derecede artmış olduğunu bulduk (Tablo 29). Pulmoner hemorajili hastalarda saptanan eritrosit, trombosit artışlarının pulmoner hemorajiyi kontrol etmeye yönelik tedavi değişikliklerinden kaynaklandığını gösterdik.



**Tablo 28. DPH'li Hastaların Kanama Öncesi ve Sonrası Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	N	DPH Öncesi	DPH Sonrası	p*
Trombosit infüzyon sayısı	9	0,22±0,4 (0-1)	3,44±6,06 (0-19)	<b>0,048</b>
Eritrosit infüzyon sayısı	9	1,33± 1,11 (0-3)	4,77±5,26 (0-18)	<b>0,027</b>
Plazma infüzyon sayısı	9	15,88±11,9 (3-40)	18,11±15,17 (0-45)	0,594
PE sayısı	9	4,22±3,73 (0-11)	4,55±5,65 (0-17)	0,916
Diyaliz ihtiyacı	9	14,22±8,72 (3-27)	16,44±16,42 (0-48)	0,722
Max BUN	9	102,3±25,96 (70-153)	123,7±17,92 (97-147)	0,051
Max Cr (mg/dL)	9	4,57±1,94 (1,57-7,41)	4,77±2,03 (2,3-8,15)	0,906
Max LDH (U/L)	9	2850,11±897,9 (1636-4349)	2377,2±2116,8 (952-7740)	0,139
Min Hb (g/dl)	9	4,97±1,47 (2-7,1)	5,85±1,2 (4,08-7,7)	0,050
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	9	31555,55±8247,89 (20000-45000)	41777,77±32591,32 (4000-104000)	0,767
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	9	24063±18117 (9100-65800)	26068±12904,25 (9400-48500)	0,678

\*Wilcoxon Signed Ranks testi

Pulmoner hemorajinin görülme zamanı başvurudan sonraki ortalama 14 gün idi. Bu hastaların hemoraji gelişmeden önceki tedavi ve laboratuvar değerleri ile pulmoner hemoraji gelişmeyen ciddi hastaların ilk 14 günlük tedavi ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında tedavi açısından istatistiksel farklılık saptanmazken pulmoner hemoraji gelişen hastalarda kanama öncesi minimum trombosit sayısının anlamlı derecede düşük olduğu bulundu (Tablo 30).

**Tablo 29. DPH'li Hastaların Kanama Öncesi ile DPH Olmayan Ciddi Hastaların İlk 14 Günlük Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	N	DPH Olan Hastalar	N	DPH Olmayan Ciddi Hastalar	p*
Trombosit infuzyon sayısı	9	0,22±0,44 (0-1)	23	0,23±0,51 (0-2)	0,869
Eritrosit infuzyon sayısı	9	1,45± 1,29 (0-4)	23	1,91±1,16 (0-4)	0,458
Plazma infüzyon sayısı	9	15,88±11,9 (3-40)	23	12,6±2,7 (5-14)	0,509
PE sayısı	9	4,22±3,73 (0-11)	23	4,04±4,26 (0-12)	0,742
Diyaliz ihtiyacı	9	14,22±8,72 (3-27)	23	12,4±2,82 (5-14)	0,621
Max BUN	9	102,38±25,96 (70-153)	23	103,2±26,9 (58-160)	0,805
Max Cr (mg/dL)	9	4,57±1,94 (1,57-7,41)	23	5,57±1,82 (3,2-8,5)	0,246
Max LDH (U/L)	9	2850±897 (1636-4349)	23	3394±2340 (970-12100)	0,711
Min Hb (g/dl)	9	4,97±1,47 (2-7,1)	23	5,78±1,07 (4-8,6)	0,229
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	9	31555,5±8247,8 (20000-45000)	23	46260,8±18606,4 (23000-101000)	<b>0,024</b>
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	9	24063,33±18727,64 (9100-65800)	23	19833,04±8442,41 (8300-46900)	0,934
Anüri süresi (gün)	9	11,0±8,87 (3-27)	23	8,73±4,82 (0-14)	1,000

\* Mann Whitney U testi

Diffüz pulmoner hemorajili hastaların hepsine bolus steroid tedavisi verildi. Ek olarak üç hastaya siklofosamid, intra venöz immunglobulin ve Faktör VII tedavisi verildi. Ancak hiç birinde fayda göstermedi.

#### 4.1.3.3. Pankreas tutulumu

Pankreatit saptanan beş hastada tanı ortalama 21,2±20,5 (1-50) günde kondu. Maksimum serum amilaz düzeyi ortalaması 1032±808 (244-2093) U/L idi. Pankreatit tanısı alan hastaların üçünde (%60) yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı vardı. Hastaların ikisinde tomografi ile, üçünde batın ultrasonografi ile pankreas görüntülendi. Üç hastanın batın görüntülemesinde akut pankreatit ile uyumlu bulgular mevcut olup diğerlerinde normaldi. Dört hastaya sandostatın başlandı ve izlemde düzeldi. Bir hasta biliyer pankreatit olarak değerlendirildi ve

kolesistektomi yapıldı. Pankreatit ile beraberinde akciğer ve nörolojik tutulumu olan bir hasta atak döneminde öldü. Sadece pankreatit olan veya pankreatit ve nörolojik tutulumu olan hastaların hiç biri ölmedi. Pankreatitin ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz ile ilişkisi gösterilemedi (p:1,000).

#### 4.1.4. Tedavi Analizi

Tüm hastaların tedavi özellikleri Tablo 31’de gösterilmiştir.

**Tablo 30. Tüm HÜS Hastalarının Tedavi Özellikleri**

Diyaliz	52/65	80
HD (n,%)	46/65	70,8
Seans (±SS,min-max)	9,63±7,16	(1-34)
PD (n,%)	8/65	12,3
Seans (±SS,min-max)	24±12,38	(11-42)
Plazmaferez (n,%)	41/65	63,1
Seans (±SS,min-max)	6,8±3,91	(1-18)
Trombosit infüzyonu (n,%)	18/65	27,7
Sayısı (±SS,min-max)	0,72±2,47	(0-19)
Plazma infüzyonu (n,%)	64/65	98,4
Sayısı (±SS,min-max)	26,86±15,33	(6-77)
Ecu (n,%)	18/65	27,7
Süresi (gün, min-max)	2,83±1,46	(1-6)

Atak sırasında tüm hastaların 20’si (%30,8) yoğun bakım ihtiyacı gösterdi. Bu hastaların 16’sının mekanik ventilatör ihtiyacı vardı ve 11’i (%55) atak sırasında öldü. Atak sırasında yoğun bakım ihtiyacı olup yaşayan dokuz hastanın beşinde (%55,6) uzun dönemde KBY ve proteinüri izlenirken, mekanik ventilatör ihtiyacı olup izlenen beş hastanın üçünde (%60) uzun dönemde KBY ve proteinüri devam etti. Hiç birinde kalıcı hipertansiyon görülmedi. Mekanik ventilatör veya yoğun bakım ihtiyacı ile hem ölüm hem de kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki gösterildi (p<0,05) (Tablo 32-33).

**Tablo 31. Mekanik Ventilator veya Yoğun Bakım İhtiyacının Ölüm ile İlişkisi**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>p*</b>
MV ihtiyacı olan (%)	11 (68,8)	5 (50)	<b>&lt;0,001</b>
MV ihtiyacı olmayan (%)	0 (0)	49 (100)	
YBÜ ihtiyacı olan (%)	11 (55)	9 (45)	<b>&lt;0,001</b>
YBÜ ihtiyacı olmayan (%)	0 (0)	45 (100)	

\*Fisher's Exact testi

**Tablo 32. Mekanik Ventilator veya Yoğun Bakım İhtiyacının Kötü Prognoz ile İlişkisi**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p*</b>
MV ihtiyacı olan (%)	14 (87,5)	2 (12,5)	<b>0,004</b>
MV ihtiyacı olmayan (%)	18 (40,9)	26 (59,1)	
YBÜ ihtiyacı olan (%)	17 (85)	3 (15)	<b>0,001</b>
YBÜ ihtiyacı olmayan (%)	15 (37,5)	25 (62,5)	

\*Ki kare testi

Elli iki hasta (%80), ortalama 20,2±14,5 (2-71) gün diyaliz ihtiyacı gösterdi. Bunlardan 46'sına (%70,8) hemodiyaliz, sekizine (%12,3) periton diyalizi ve ikisine (%3,1) hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz birlikte yapılmıştı. On üç (%20) hastada diyalize ihtiyaç duyulmadı.

Diyaliz ihtiyacı olan hastalarda ölüm oranı %21,2 (n:11) idi. Diyaliz ihtiyacı olmayan hastalarda ölen olmadı. Diyaliz ihtiyacı ile ölüm ve kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 34-35).

**Tablo 33. Diyaliz İhtiyacı Varlığı ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
Diyaliz yapılan (%)	11 (21,2)	41(78,8)	0,102
Diyaliz yapılmayan (%)	0 (0)	13 (100)	

\*Fisher's Exact Testi

**Tablo 34. Diyaliz İhtiyacı Varlığı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>P*</b>
Diyaliz yapılan (%)	28 (57,1)	21(42,9)	0,361
Diyaliz yapılmayan (%)	4 (36,4)	7 (63,6)	

\*Fisher's Exact Testi

Diyaliz süresi ile ölüm ve kötü prognoz ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,006, p:0,035). Buna göre ölen ve kötü prognoz gösteren hastalarda diyaliz süresi daha uzun sürdü (Tablo 36-37).

**Tablo 35. Diyaliz Süresi ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	n	Ölüm	n	Sağkalım	P
Toplam diyaliz süresi	11	27,8±16,3 (4-57)	54	13,7±14 (0-71)	<b>0,006</b>

\*Mann Whitney U testi

**Tablo 36. Diyaliz Süresi ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	n	Kötü Prognoz	n	İyi Prognoz	P
Toplam diyaliz süresi	32	21,5±17,6 (0-71)	28	12±10,6 (0-35)	<b>0,035</b>

\*Mann Whitney U testi

On sekiz (%27,7) hasta trombosit, 55 (%84,6) hasta eritrosit ve 64 (%98,4) hasta plazma infüzyon ihtiyacı gösterdi. Trombosit, eritrosit ve plazma verilmesi ile ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz arasındaki ilişki incelendi. Trombosit alan hastalardaki ölüm oranı istatistiksel olarak fazlalık gösterdi (Tablo 38-39).

**Tablo 37. Trombosit, Eritrosit ve Plazma Verilmesi ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki**

	Ciddi Hastalık	Ciddi Olmayan Hastalık	P*
Trombosit infüzyonu alan (%)	11 (61,1)	7 (38,9)	0,277**
Trombosit infüzyonu almayan (%)	21 (44,7)	26 (55,3)	
Eritrosit infüzyonu alan (%)	30 (54,5)	25 (45,5)	0,082
Eritrosit infüzyonu almayan (%)	2 (20)	8 (80)	
Plazma infüzyonu alan (%)	32 (50)	32 (50)	1,000
Plazma infüzyonu almayan (%)	0 (0)	1 (100)	

\*Fisher's Exact Testi \*\*Ki kare testi

**Tablo 38. Trombosit, Eritrosit ve Plazma Verilmesi ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
Trombosit infüzyonu alan (%)	8 (44,4)	10 (55,6)	<b>0,010</b>
Trombosit infüzyonu almayan (%)	3 (6,4)	44 (93,6)	
Eritrosit infüzyonu alan (%)	10 (18,2)	45 (81,8)	1,000
Eritrosit infüzyonu almayan (%)	1 (10)	9 (90)	
Plazma infüzyonu alan (%)	11 (17,2)	53 (82,8)	1,000
Plazma infüzyonu almayan (%)	0 (0)	1 (100)	

\*Fisher's Exact Testi

**Tablo 39. Trombosit, Eritrosit ve Plazma Verilmesi ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>P*</b>
Trombosit infüzyonu alan (%)	12 (70,6)	5 (29,4)	0,092**
Trombosit infüzyonu almayan (%)	20 (46,5)	23 (53,5)	
Eritrosit infüzyonu alan (%)	28 (53,8)	24 (46,2)	1,000
Eritrosit infüzyonu almayan (%)	4 (50)	4 (50)	
Plazma infüzyonu alan (%)	32 (54,2)	27 (45,8)	1,000
Plazma infüzyonu almayan (%)	0 (0)	1 (100)	

\*Fisher's Exact Testi \*\*Ki kare testi

Tüm hastaların plazma, trombosit ve eritrosit infüzyon sayısı ile ciddi hastalık ilişkisi Tablo 41’de karşılaştırıldı. Buna göre eritrosit ve plazma infüzyonu sayısının ciddi hastalarda daha fazla olduğu görüldü (p:0,02 ve p:0,015).

**Tablo 40. Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Ciddi Hastalık</b>	<b>n</b>	<b>Ciddi Olmayan Hastalık</b>	<b>p</b>
Trombosit infüzyonu	32	1,18±3,44 (0-19)	33	0,27±0,57 (0-2)	0,181
Eritrosit infüzyonu	32	4,09±3,56 (0-20)	33	1,9±1,82 (0-8)	<b>0,001</b>
Plazma infüzyonu	32	31,5±17,4 (6-77)	33	21,4±11,7 (0-48)	<b>0,015</b>

\*Mann Whitney U testi

Ölen hastalarda trombosit ve eritrosit infüzyon sayısı da anlamlı derecede yüksekti (p<0,001 ve p:0,003). Plazma infüzyonu sayısı ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,169) (Tablo 42).

**Tablo 41. Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Ölüm Arasındaki İlişkisi**

	<b>n</b>	<b>Ölüm</b>	<b>n</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P</b>
Trombosit infüzyonu	11	3,09±5,5 (0-19)	54	0,24±0,54 (0-2)	<b>&lt;0,001</b>
Eritrosit infüzyonu	11	5,72±5,12 (0-20)	54	2,42±2,02 (0-8)	<b>0,003</b>
Plazma infüzyonu	11	30,8±14,8 (6-59)	54	25,5±15,7 (0-77)	0,169

\*Mann Whitney U testi

Plazma, trombosit ve eritrosit infüzyonu ile kötü prognoz arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir farklılık gösterilmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 43).

**Tablo 42. Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>n</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>P</b>
Trombosit infüzyonu	32	3,09±5,5 (0-19)	28	0,24±0,54 (0-2)	0,095
Eritrosit infüzyonu	32	3,75±3,65 (0-20)	28	2,35±2,0 (0-8)	0,054
Plazma infüzyonu	32	30,8±14,8 (6-59)	28	25,5±15,7 (0-77)	0,341

\*Mann Whitney U testi

#### **4.1.4.1. Plazma Tedavisi**

Tüm hastaların sadece biri destek tedavisi ile düzeliirken geriye kalan hastalar (%98,4) plazma tedavisi aldı. Plazma tedavisi plazma infüzyonu ve plazma değişimi şeklinde verildi. Buna göre plazma tedavisi tüm hastalara plazma infüzyonu şeklinde başlandı. Atak sırasındaki klinik seyrine göre 41 hastaya plazma infüzyonuna ek olarak plazma değişimi yapıldı.

Hastaların 46 tanesi Ecu almaksızın sadece plazma tedavisi aldı. Sadece plazma tedavisi alan hastaların K/E oranı 23/23 idi verildi. Tanı anındaki ortalama yaş 80,17±60,25 (7-201) ay, hastanede yatış süresi 31,43±13,77 (6-63) gün idi.

Sadece plazma alan hastaların dördü (%8,7) atak sırasında öldü. Dört hasta izlemi sırasında başka merkezde tedavi edilmek üzere sevk edildi. Taburculuğu yapılan 38 hastanın 26'sının (%68,4) GFR düzeyi normale dönmüş idi. Diğer 12 hastanın dokuzu (%23,7) GFR düzeyi 60-89 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ve üçü (%7,9) GFR düzeyi 30-59 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak taburcu edildi.

Sadece plazma tedavisi alan 46 hastanın 38'inin taburculuğu yapıldı. Bir hasta uzak merkezden başvurmuş olup takiplerine yaşadığı yerde devam etti. Uzun süreli takibini yaptığımız 37 hasta ortalama  $30,62 \pm 15,32$  (2-53) ay izlendi.

Sadece plazma alan hastaların atak dönemi boyunca 18'i anürik, 10'u oligürik ve 18'i normal idrar çıkımı gösterdi. Ortalama anüri ve oligüri süreleri sırasıyla  $11,5 \pm 8,21$  (1-25) ve  $4,6 \pm 3,2$  (1-10) gün idi. Başlangıçta proteinüri 43 (%93,4) hastada vardı, iki (%4,3) hasta mutlak anüride olup idrar tetkiki yapılamadı, bir (%2,2) hastada başvuruda proteinüri olmayıp atak süresinde saptandı.

Sadece plazma alan hastalarda hematolojik ve renal remisyon sırasıyla 39 (%92,9) ve 35 (%81,4) hastada, ortalama  $13,28 \pm 11,96$  (3-63) ve  $18,23 \pm 11,96$  (4-52) günde sağlandı.

Bu hastaların son kontrolde ortalama hemoglobin değeri  $12,83 \pm 1,56$  (9,3-16,5) g/dL, trombosit sayısı  $301432 \pm 62960$  (145000-450000)/mm<sup>3</sup>, LDH düzeyi  $233,14 \pm 46,62$  (146-342) U/L idi. On dört (%37,8) hastada Evre 1 KBY vardı. Bir (%2,7) hastada hipertansiyon devam etti. Tüm hastalar GFR düzeyi normal olarak takip edildi.

Sadece plazma alan 46 hastanın 30'u (%64,3) plazma değişimi ve plazma infüzyonu alırken, 16'sı (%35,7) sadece plazma infüzyonu almıştı. Plazma değişimi yapılan 30 hastanın 12'si (%40) ciddi hastalık gösterirken, sadece plazma infüzyonu alan 16 hastanın beşi (%31,3) ciddi hastalık gösterdi.

Sadece plazma infüzyonu olan 16 hastanın hiçbiri ölmedi. Üç hasta takipten çıktı. Altı hasta hafif proteinürinin olduğu Evre 1 KBY ile izlenirken yedi hasta izlemi boyunca sekelsiz idi. Plazma infüzyonu ve plazma değişimi birlikte yapılan 30 hastanın dördü (13,3) atak döneminde öldü. İki takipten çıktı. Bu hastaların biri ağır proteinüri ve biri hipertansiyonun eşlik ettiği hafif proteinüri ve altısı izole hafif proteinüri birlikteliğinin olduğu Evre 1 KBY ile izlenirken 16 hasta sekelsiz izlendi. Plazma değişimi veya sadece plazma infüzyonu yapılan hastalar arasında ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz açısından farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

Plazma değişim ihtiyacı ile ciddi hastalık arasındaki ilişki incelendiğinde plazma değişimi yapılan 41 hastanın 21'i (51,2) ciddi hastalık göstermişti. Plazma değişimi yapılmayan 24 hastanın 11'i (45,8) ciddi hastalık göstermiş olup ciddi hastalık ile plazma değişim ihtiyacı arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 44).



**Tablo 43. Plazma Değişim İhtiyacı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki**

	<b>Ciddi Hastalık</b>	<b>Ciddi Olmayan Hastalık</b>	<b>P*</b>
PE yapılan (%)	21 (51,2)	20 (48,8)	0,871
PE yapılmayan (%)	11 (45,8)	13 (54,2)	

\*Ki kare testi

Plazma değişimi yapılan hastalarda ölüm oranı %19,5 idi. Plazma değişimi ihtiyacı ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 45).

**Tablo 44. Plazma Değişim İhtiyacı ile Ölüm Arasındaki İlişkisi**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
PE yapılan (%)	8 (19,5)	33 (80,5)	0,733
PE yapılmayan (%)	3 (12,5)	21 (87,5)	

\*Ki kare testi

Plazma değişim ihtiyacı ile kötü prognoz arasındaki ilişki incelendiğinde atak dönemde plazma değişimi yapılan ve uzun süreli izlenen 39 hastanın 20'si (51,3) kötü prognoz göstermişti. Plazma değişimi yapılmayan ve uzun süreli izlemi yapılan 21 hastanın 12'si (57,1) kötü prognoz göstermiş olup kötü prognoz ile plazma değişim ihtiyacı arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 46).

**Tablo 45. Plazma Değişim İhtiyacı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişkisi**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p*</b>
PE yapılan (%)	20 (51,3)	19 (48,7)	0,871
PE yapılmayan (%)	12 (57,1)	9 (42,9)	

\*Ki kare testi

Plazma değişim sayısı ile ciddi hastalık arasındaki ilişki Tablo 47'de gösterildi. Plazma değişim sayısı ile hastalığın ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p:0,110$ ).

**Tablo 46. Plazma Değişim Sayısı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki**

	n	Ciddi Hastalık	n	Ciddi Olmayan Hastalık	p*
PE Sayısı	32	5,40±5,14 (0-18)	33	3,21±3,6 (0-13)	0,110

\*Mann Whitney U testi

Plazma değişim sayısı ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre plazma değişim sayısı ölen hastalarda anlamlı derecede yüksekti (p:0,041) (Tablo 48).

**Tablo 47. Plazma Değişim Sayısı ile Ölüm Arasındaki İlişkisi**

	n	Ölüm	n	Sağkalm	p*
PE Sayısı	11	7,54±6,0 (0-18)	54	3,62±3,92 (0-13)	<b>0,041</b>

\*Mann Whitney U testi

Plazma değişim sayısı ile kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 49).

**Tablo 48. Plazma Değişim Süresi ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişkisi**

	n	Kötü Prognoz	n	İyi Prognoz	p*
PE Sayısı	32	4,71±5,14 (0-18)	28	4,39±3,97 (0-12)	0,976

\*Mann Whitney U testi

#### **4.1.4.2. Eculizumab Tedavisi**

Altmış beş ataktan 18'ine (%27,7) atak döneminde plazma tedavisine ek olarak Ecu verildi. Eculizumab alanların K/E oranı 13/5 idi. Tanı anındaki ortalama yaş 68,72±54,34 (6-176) ay ve ortalama yatış süresi 46,38±26,75 (18-98) gündü. Atipik HÜS hastalarının %66,6'sı, STEC HÜS hastalarının %31'i Ecu adı. Eculizumab, tüm hastalarda plazma tedavisinden sonra başlandı. Yatışta ortalama 2,83±1,46 (1-6) doz Ecu verildi.

Eculizumab alan hastaların atak dönemi boyunca 17'si anürik ve biri normal idrar çıkımı ile seyretti. Ortalama anüri süresi 16,88±13,37 (3-51) gündü.

Erken Ecu tedavisi alan 11 hastanın dokuzu (%81,8), geç Ecu tedavisi alan yedi hastanın altısı (%85,7) atak sırasında ciddi hastalık olarak seyretti. Eculizumab tedavisi erken veya geç başlanan hastalarda ciddi hastalık açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Erken Ecu tedavisi alan 11 hastanın dördü (%36,4), geç Ecu tedavisi alan yedi hastanın üçü (%42,9) atak sırasında öldü. Eculizumab tedavisi erken veya geç başlanan hastalarda ölüm açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Erken Ecu tedavisi alan 11 hastanın beşi (%45,5), geç Ecu tedavisi alan yedi hastanın altısı (%85,7) uzun süreli kötü renal prognoz gösterdi. Eculizumab tedavisi erken veya geç başlanan hastalarda prognoz açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yedi hasta Ecu'yu üç hafta ve sonrasında almıştı. Bu hastaların üçünde Ecu öncesi DPH başlamıştı ve buna bağlı komplikasyonlardan kaybedildi. İzleminde bir kez diyaliz ihtiyacı olan ve ciddi hastalık kriterlerini taşımayan bir hastaya üç haftadan uzun süre hipokomplementemik seyretmesi nedeni ile Ecu başlandı. Diğer üç hastadan ikisine Ecu 46 ve 47. günlerde başlanmış olup Ecu başlanana kadar düzenli diyaliz ihtiyacı vardı. Her iki hastanında Ecu sonrası diyaliz ihtiyacı ortadan kalktı. Diğer hastaya ise 88. Günde Ecu verildi. Yatışının ikinci gününde ağır santral sinir sistemi tutulumu sebebi ile Ecu endikasyonu olmasına rağmen aile rızası geç alınabilmesi sebebi ile gecikti. Diyaliz endikasyonu 21. günde ortadan kalkan hastanın böbrek fonksiyon testleri bozuk seyretmesi sebebi ile 88. günde Ecu tedavisi verildi. Ancak üçüncü ayın sonunda verilen Ecu hastalığın seyrine olumlu katkı göstermedi.

Altmış beş atağın 18'i (%27,7) plazma tedavisine ek olarak Ecu aldı. Eculizumab'ın hastalık aktivitesi üstündeki akut etkilerini değerlendirmek amacı ile Ecu öncesi ve sonrası üç gün içerisindeki anüri süresi, tedavi ihtiyacı ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı. Eculizumab tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası eritrosit ve trombosit infüzyonunun, plazma değişim ihtiyacının, serum LDH düzeyinin ve anüri süresinin istatistiksel olarak azaldığını gösterdik ( $p<0,05$ ) (Tablo 50).

**Tablo 49. Ecu Öncesi ve Sonrası Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması**

	<b>n</b>	<b>Ecu Öncesi</b>	<b>Ecu Sonrası</b>	<b>p*</b>
Anüri Süresi	18	2,5±1,04 (0-3)	1,44±1,42 (0-3)	<b>0,011</b>
Eritrosit İnfüzyonu	18	1,88±1,23 (0-3)	0,38±0,69 (0-3)	<b>0,002</b>
Trombosit İnfüzyonu	18	0,66±1,02 (0-3)	0	<b>0,016</b>
Plazma İnfüzyonu	18	2,16±1,29 (0-3)	2,16±1,29 (0-3)	1,000
Plazma Değişimi	18	1,61±1,5 (0-3)	0,5±1,1 (0-3)	<b>0,011</b>
Diyaliz İhtiyacı (gün)	18	2,66±0,84 (0-3)	2,22±1,21 (0-3)	0,102
Min Hb (g/dl)	18	7,87±1,77 (4,6-9,9)	7,5±1,64 (3,66-10,2)	0,106
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	18	104505±118749 (12000-534000)	135644±144496 (12000-585000)	0,118
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	18	13674±8394 (6500-38600)	12878±11154 (5030-52200)	0,102
Max LDH (U/L)	18	1326±921 (183-3149)	1163±769 (199-2401)	<b>0,012</b>
Max Cr (mg/dL)	18	2,93±1,51 (0,58-5,41)	2,82±1,40 (0,54-4,96)	0,679

\*Wilcoxon Signed Ranks testi

Maliyet analizi yapıldığında çalışmamızda tüm hastalara toplam 443 kez hemodiyaliz, 192 kez periton diyalizi yapıldı. Toplam 51 doz Ecu kullanıldı. Hemodiyaliz maliyeti 46.958 TL, periton diyalizinin maliyeti 2.112 TL, Ecu maliyeti 981.801 TL olup toplam diyaliz maliyeti Ecu'ya göre daha azdı. Hasta başı maliyet hesaplandığında hemodiyaliz ve periton diyalizi hasta başı maliyeti 1.284 TL iken Ecu'nun tek başına hasta başına düşen maliyet miktarı 54.544 TL idi.

Ecilizumab alan tüm hastaların diyaliz ihtiyacı ortalama 12,88±14,1(1-46) gün idi. Geç Ecu (>21 gün) başlanan hastaların diyaliz ihtiyacı ortalama 41,14±21,8 (9-71) gün iken erken Ecu (<8 gün) tedavisi başlanan hastaların diyaliz ihtiyacı 22,9±11,5 (5-42) gün olup erken Ecu verilenlerde diyaliz ihtiyacının daha az olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,057).

Ciddi hastalık kriterlerini taşıyan ve Ecu verilen 15 hastada Ecu tedavisine başlanma süresi ile diyaliz ihtiyacı arasındaki ilişki incelendi. Buna göre ciddi

hastalık kriterlerini taşıyan ve Ecu tedavisi sekiz günden önce verilen hastaların diyaliz ihtiyacı ortalama  $25,8 \pm 10,3$  (7-42) gün iken Ecu tedavisi 21 gün ve sonrasında başlanan hastaların diyaliz ihtiyacı ortalama  $46,5 \pm 18,2$  (21-71) gün idi. Geç Ecu başlanan ciddi hastaların diyaliz ihtiyacı anlamlı olarak daha uzun sürdü (p:0,029).

Prognoz açısından bakıldığında erken Ecu alan dokuz hastanın dördü (%44,4) atak döneminde öldü. Kalan beş hastanın ikisinde Evre 1 KBY, birinde Evre 2 KBY olmak üzere üç hastada (%60) uzun dönemde KBY devam etti.

Taburculuk sırasında hematolojik remisyon 13 (%72,2) ve renal remisyon dokuz (%50) hastada ortalama sırasıyla  $9,53 \pm 7$  (3-23) ve  $36,89 \pm 30,91$  (11-97) günlerde sağlandı.

Eculizumab alan tüm hastaların yedisi (%38,9) atak sırasında öldü. Kalan 11 hastanın beşi (%45,4) atak sonrası Ecu tedavisi almaya devam etti. Beş hasta ortalama  $21,6 \pm 13,9$  (8-35) doz Ecu aldı. İzleminde tüm hastalarda Ecu tedavisi kesildi ve hiç birinde nüks gözlenmedi. Eculizumab tedavisi alan 11 hasta ortalama  $29,32 \pm 17,04$  (2-50) ay takip edildi. Son kontrolde ortalama hemoglobin  $12,32 \pm 1,29$  (11,2-15,3) g/dL, trombosit sayısı  $309000 \pm 73505$  (220000-467000)/mm<sup>3</sup>, LDH  $242,54 \pm 50,17$  (164-317) U/L idi.

Uzun süreli izleminde bir hasta renal transplantasyona giden Evre 5 KBY, üç hasta Evre 2 KBY ile izlenirken üç hasta Evre 1 KBY ile takip edildi.

#### **4.1.4.3. Eculizumab ve Plazma Tedavisinin Karşılaştırılması**

Plazma tedavisi alan 64 atakta verildi. Bu hastaların 41'ine plazma infüzyonuna ek olarak plazma değişimi yapıldı. Kırk bir hastanın 11'ine plazma değişimine ek olarak Ecu verildi. Toplam Ecu alan 18 hasta vardı. Bu hastaların yedisi sadece Ecu tedavisi alırken 11 hasta plazma değişimine ek olarak Ecu tedavisi almıştı. On altı hasta sadece plazma infüzyonu aldı.

Plazma tedavisi alan hastalar ve Ecu tedavisi alan hastalar toplam yatış süresi, toplam diyaliz gereksinimi, anüri süresi, ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz açısından karşılaştırıldı. Her iki tedaviyi alan hastaların yatış süreleri arasında

anlamli farklilik yokken diyaliz gereksinim süresi, anüri süresi ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz Ecu alan hastalarda anlamli derecede fazla bulundu (Tablo 51).

**Tablo 50. Tüm Hastalarda Sadece Plazma Tedavisi ve Ecu Tedavisinin Klinik, Ciddi Hastalık, Ölüm ve Prognoza Açısından Karşılaştırılması**

	<b>Ecu (n:18)</b>	<b>Plazma Tedavisi (n:46)</b>	<b>P*</b>
Toplam yatış süresi	46,38±26,75 (8-98)	31,34±13,8 (6-63)	0,078
Toplam diyaliz ihtiyacı	30±18,1 (5-71)	11,1±9,9 (0-34)	<b>&lt;0,001</b>
Anüri süresi	15,94±13,5 (0-51)	4,5±7,59 (0-25)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Ecu (n:18) (%)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:46) (%)</b>	<b>p**</b>
Ciddi hastalık	15 (83,3)	17 (37)	<b>0,002**</b>
Ciddi olmayan hastalık	3 (16,7)	29 (63)	
	<b>Ecu (n:18) (%)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:46) (%)</b>	<b>p***</b>
Ölüm	7 (38,9)	4 (8,7)	<b>0,008</b>
Sağkalım	11 (61,1)	42 (91,3)	
	<b>Ecu (n:18) (%)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:41) (%)</b>	<b>P**</b>
Kötü prognoz	14 (77,8)	18 (43,9)	<b>0,034</b>
İyi prognoz	4 (22,2)	23 (56,1)	

\*Mann Whitney U testi \*\* Ki kare testi \*\*\* Fisher's Exact Testi

#### **4.1.4.4. Ciddi Hastalık Kriterlerini Taşıyan Hastaların Ecu ve Plazma Tedavilerinin Karşılaştırılması**

Ciddi hastalık kriterlerine uygun 32 hastanın tümü plazma infüzyonu alırken, altı hasta sadece Ecu, dokuz hasta Ecu ve plazma değişimi, 12 hasta sadece plazma değişimi aldı. Ciddi hastalık kriterlerine uygun, Ecu alan 15 hastanın dokuzuna erken dönemde Ecu başlandı. Ciddiyet kriterlerine uygun olup sadece plazma tedavisi alan hastalarla Ecu alan hastalar karşılaştırıldı. Buna göre diyaliz ihtiyacı Ecu alan hasta grubunda anlamli derecede fazla idi (Tablo 52).

**Tablo 51. Ciddi Hastalarda Ecu Tedavisi veya Sadece Plazma Tedavisinin Ölüm ve Prognosa Etkisi**

	<b>Ecu (n:15)</b>	<b>Plazma Tedavisi (n:17)</b>	<b>p*</b>
Toplam yatış süresi	50,2±27,6 (8-98)	36,35±15,47 (6-63)	0,174
Toplam diyaliz ihtiyacı	21,2±13,1 (4-51)	19,5±8,7 (4-34)	<b>0,009</b>
Ölüm (%)	7 (46,7)	4 (23,5)	0,316**
Sağkalım (%)	8 (53,3)	13 (76,5)	
	<b>Ecu (n:15) (%)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:16) (%)</b>	<b>p***</b>
Kötü prognoz	13 (%86,7)	8 (50)	0,054
İyi prognoz	2 (%13,3)	8 (50)	

\*Mann Whitney U testi \*\*Ki kare testi \*\*\*Fisher's Exact Testi

Eculizumab alan grupta diyaliz ihtiyacının fazla olmasının Ecu'nun geç başlanmasına bağlı olabileceği düşünülerek alt grup analizi yapıldı. Buna göre ciddi hastalık kriterlerini karşılayıp plazma tedavisi alan 17 hasta ve erken Ecu tedavisi alan dokuz hasta karşılaştırıldı. Buna göre toplam yatış süreleri, diyaliz gereksinim süresi, ölüm ve kötü prognoz açısından istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi. Eculizumab alan hastalardaki artmış diyaliz ihtiyacının Ecu öncesi diyaliz ihtiyacından kaynaklandığı, Ecu verildikten sonra bu farklılığın ortadan kalktığı görüldü (Tablo 53).

**Tablo 52. Ciddi Hastalarda Erken Ecu veya Sadece Plazma Tedavisinin Ölüm ve Prognosa Etkisi**

	<b>Erken Ecu (n:9)</b>	<b>Plazma Tedavisi (n:17)</b>	<b>p</b>
Toplam yatış süresi	37,32±21,8 (8-78)	36,35±15,47 (6-63)	0,174*
Toplam diyaliz ihtiyacı	25,8±10,3 (7-42)	19,5±8,7 (4-34)	0,131
Ölüm (%)	4(44,4)	4 (23,5)	0,382**
Sağkalım (%)	5 (55,6)	13 (76,5)	
	<b>Ecu (n:9)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:16)</b>	<b>p***</b>
Kötü prognoz (%)	7 (77,8)	8 (50)	0,229
İyi prognoz (%)	2 (22,2)	8 (50)	

\*Mann Whitney U testi \*\*Ki kare testi \*\*\*Fisher's Exact Testi

Ciddi hastalık kriterlerine uygun olup sadece plazma değişimi yapılan 12 hasta ile Ecu verilen 15 hasta karşılaştırıldı. Bu hastaların toplam yatış süreleri, ölüm

ve kötü prognoz ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanamadı ( $p>0,05$ ). Ancak diyaliz süresi Ecu verilen hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 54).

**Tablo 53. Ciddi Hastalarda Ecu Tedavisi veya Sadece Plazma Değişiminin Ölüm ve Prognoza Etkisi**

	<b>Ecu (n:15)</b>	<b>Sadece Plazma Değişimi (n:12)</b>	<b>p**</b>
Toplam yatış süresi (gün)	50,2±27,6 (8-98)	36,9±15,9 (6-63)	0,241*
Toplam diyaliz ihtiyacı (gün)	21,2±13,1 (4-51)	19,4±9,5 (4-34)	<b>0,019*</b>
Ölüm (%)	7 (46,7)	4 (33,3)	0,696
Sağkalım (%)	8 (53,3)	8 (66,7)	
	<b>Ecu (n:15)</b>	<b>Sadece Plazma değişimi (n:11)</b>	
Kötü prognoz (%)	13 (%86,7)	5 (%45,5)	<b>0,038</b>
İyi prognoz (%)	2 (%13,3)	6 (%54,5)	

\*Mann Whitney U testi \*\* Fisher's Exact Testi

Ciddiyet kriterlerini taşıyan ancak Ecu tedavisi geç verilen iki hastada Ecu sonrası diyaliz ihtiyacının ortadan kalktığı görüldü. Sadece plazma tedavisinde olduğu gibi Ecu alan hastalardaki artmış diyaliz ihtiyacının Ecu öncesi dönemden kaynaklandığı düşünülerek erken Ecu verilen hastalarla kıyaslama yapıldı. Bu hastaların diyaliz ihtiyacı ve toplam yatış süreleri arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 55).

**Tablo 54. Ciddi Hastalarda Erken Ecu veya Sadece Plazma Değişiminin Ölüm ve Prognoza Etkisi**

	<b>Erken Ecu (n:9)</b>	<b>Sadece Plazma Değişimi (n:12)</b>	<b>p**</b>
Toplam yatış süresi (gün)	37,3±21,8 (8-78)	36,9±15,9 (6-63)	0,887*
Diyaliz gereksinim süresi (gün)	25,8±10,3 (7-42)	19,4±9,5 (4-34)	0,165*
Ölüm (%)	4 (44,4)	4 (33,3)	0,673
Sağkalım (%)	5 (55,6)	8 (66,7)	
	<b>Ecu (n:9)</b>	<b>Sadece Plazma değişimi (n:11)</b>	
Kötü prognoz (%)	7 (77,8)	5 (%45,5)	0,197
İyi prognoz (%)	2 (22,2)	6 (%54,5)	

\*Mann Whitney U testi \*\* Fisher's Exact Testi

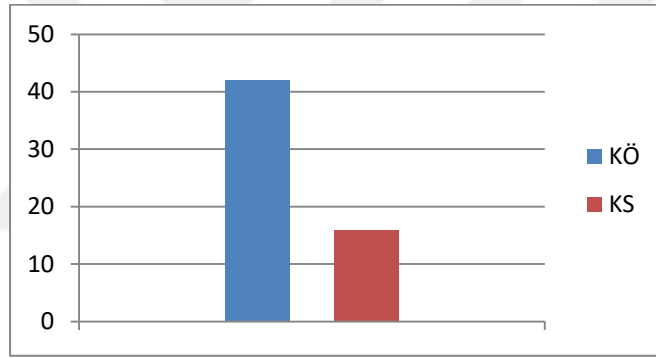


#### 4.2. Shiga Toksin İlişkili HÜS Hastalarının Analizi

Otuz iki (%55,2) kadın, 16 (%44,8) erkek olmak üzere toplam 58 (%90,6) hastaya STEC HÜS tanısı konuldu. Ortalama yaşları  $84,1 \pm 59,6$  (6-201) ay idi. Toplam yatış süresi  $35,03 \pm 20,04$  (6-98) idi.

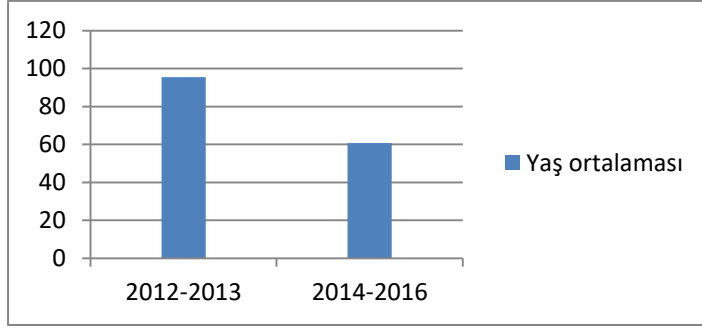
Akraba evliliği sekiz (%13,8) hastada vardı.

Vakaların çoğu (%72,5) Temmuz ve Ekim ayları arası başvurarak geç yaz ve sonbahar mevsimlerinde ağırlıklı olan mevsimsel bir dağılım göstermiştir (p:0,001). Kurban bayramı sonrası HÜS sıklığında artış olup olmadığı incelendi. Kurban bayramının 2012-2016 yılları arası Eylül-Ekim aylarına denk geldiği görüldü. Shiga toksin ilişkili HÜS tanısı alan 58 hastanın 42'si (%72,4) kurban bayramından önce 16'sı (%27,6) kurban bayramından sonra başvurdu (Şekil 31).



Şekil 31. Kurban Öncesi (KÖ) ve Kurban Sonrası (KS) Hasta Sayıları

Yıllara göre yaş ortalamasına bakıldığında salgın döneminde gelen hastaların yaş ortalaması  $95,5 \pm 57,3$  (7-201) ay, diğer yıllarda başvuran hastaların yaş ortalaması  $60,7 \pm 59,6$  (6-176) ay olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0,035) (Şekil 32).



**Şekil 32. Salgın ve Sporadik Vakaların Yaş Ortalaması**

#### **4.2.1. Klinik ve Laboratuvar Analizi**

Başvuru anında ishal 51 (%87,9), kanlı ishal 43 (%74,1), ateş 14 (%24,1), kusma 49 (%84,5), karın ağrısı 35 (%60,3) hastada vardı. Tüm STEC hastalarında GİS ile ilişkili semptom vardı.

İshal başlangıcı ile HÜS gelişme arasındaki süre  $4,88 \pm 2,18$  (1-10) idi. Prodromal ishal süresi ciddi olgularda ortalama  $4,32 \pm 1,99$  gün (1-7), ciddi olmayan olgularda ortalama  $5,42 \pm 2,26$  gün (2-10) idi. Ciddi olgularda prodromal ishal süresinin daha kısa olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p:0,097$ ). Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında GİS semptomu başlangıcı ile HÜS gelişme arasındaki süre  $4,91 \pm 2,31$  (1-10) gün idi. Ciddi hastalarda bu süre ortalama  $4,17 \pm 1,94$  (1-7) gün, ciddi olmayan hastalarda  $5,6 \pm 2,45$  (2-10) gün idi. Ciddi hastalarda GİS semptomları ile HÜS gelişimi arasındaki sürenin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu görüldü ( $p:0,028$ ).

Yedi (%12,7) hastada başvuru öncesinde solunum yolu enfeksiyonu vardı.

Antibiyotik öyküsü sorgulanan 41 hastanın 23'ü (%56,1) başvurudan önce en az bir çeşit antibiyotik kullanmıştı. Bu olgulardan 31'inin (%75,6) kanlı ishali olup bunların 21'i (%67,7) başvuru öncesi en az bir çeşit antibiyotik kullanmıştı. Kanlı ishal varlığı ile antibiyotik kullanım öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p:0,008$ ).

Başvuruda HÜS üçlüsü olarak bilinen Coomb's negatif mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve kreatinin yüksekliği sırasıyla 29 (%46,2), 58 (%100) ve 56 (%96,9) hastada mevcuttu. Tüm hastaların başvuru esnasında bakılan periferik yaymasında mikroanjiopatik hemoliz bulguları mevcuttu. Başvuruda

hemoglobin düzeyi 9 g/dL'nin üstünde olan 29 hastanın tümünde atak boyunca 9 g/dL ve altına düştüğü görüldü. Başvuruda kreatinin düzeyi normal olan iki hastanın böbrek fonksiyon testleri atak süresince bozuldu.

LDH düzeyi ölçülen 57 hastanın tamamında başvuru veya atak sırasında LDH düzeyi yüksek bulundu. Elli altı STEC HÜS hastanın serum C3 düzeyi bakıldı ve 21'inde (%37,5) hipokomplementemi mevcuttu. İshalle başvuran ve C3 sonucu bilinen 49 hastanın 20'sinde (%40,8) hipokomplementemi vardı. İzlemde hepsinde C3 normale döndü.

Hastaların 58'inden Shiga toksin açısından tetkik edilmek üzere dış merkeze numune gönderildi. Dışkı tetkiki çalışma için uygun olan 37 hastanın 16'sında (%43,2) dışkıda STEC varlığı gösterildi. Bunların 14'inde PCR ile Stx pozitifliği saptanırken ikisinin ise dışkı kültüründe Shiga toksin salgılayan *E. coli* O26 ve *E. coli* O104:H4 üretildi. Altı hastada hem Stx1 hem Stx2 pozitif iken olguların altısında sadece Stx2 ve ikisinde sadece Stx1 pozitif idi.

Başlangıçta ishal olmayan yedi hastanın altısının dışkı tetkiki çalışma için uygun olup dördünde (%66,7) Stx1 veya Stx2 saptandı. Başlangıçta ishali olan 48 hastanın 31'ünün gatia tetkiki çalışma için uygun olup bu hastaların 12'sinde (%38,7) EHEC pozitifliği saptandı. Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında ishalin olmaması ile Stx yokluğu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,371).

Elli sekiz STEC HÜS hastanın beşi (%8,6) atak sırasında başka merkezde izlenmek üzere takipten çıkarıldı. Dokuz hasta (%15,5) atak sırasında öldü. Yirmi sekiz hasta ciddi hastalık kriterlerini karşıladı. Yirmi sekiz hasta kötü prognoz gösterdi.

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarının başvuruda ve patolojik laboratuvar bulguları ile ciddi hastalık, ölüm ve prognoz arasındaki ilişki incelendi.

Buna göre başvuru anındaki hemoglobin, lökosit, trombosit düzeyi ve minimum trombosit, hemoglobin ve maksimum LDH düzeyi ile ciddi hastalık arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Ancak başvurudaki LDH düzeyi, maksimum lökosit sayısı, maksimum LDH düzeyi ve maksimum kreatinin düzeyi ciddi hastalarda anlamlı derecede farklılık gösterdi (p<0,05) (Tablo 56).

**Tablo 55. STEC HÜS Hastalarının Laboratuvar Bulguları ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki**

	n	Ciddi Hastalık	n	Ciddi Olmayan Hastalık	P*
Başvuruda Hb (g/dL)	28	9,5±1,8 (4,4-12,9)	30	9,09±2,03 (5,1-13,2)	0,228
Başvuruda Plt (/mm <sup>3</sup> )	28	58928±27421 (20000-141000)	30	57726±26590 (10000-128000)	0,926
Başvuruda BK (/mm <sup>3</sup> )	28	14077±6177 (4500-28100)	30	12890±5175 (4900-26400)	0,523
Başvuruda Cr (mg/dL)	28	3,39±2,01 (0,67-8,49)	30	2,74±2,23 (0,47-8,43)	0,099
Başvuruda LDH (U/L)	28	2575±1383 (31-7015)	30	1801±961 (182-4006)	<b>0,009</b>
Min Hb (g/dL)	28	5,36±1,05 (2-6,9)	30	5,7±1,15 (3,9-9)	0,459
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	28	38321±18993 (4000-101000)	30	36836±24006 (10000-109000)	0,259
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	28	22427±10294 (8300-48500)	30	16077±5916 (7800-32760)	<b>0,009</b>
Max Cr (mg/dL)	28	5,98±1,67 (3,45-8,5)	30	3,87±2,76 (0,58-8,63)	<b>0,004</b>
Max LDH (U/L)	28	3109±1556 (970-7740)	30	2111±1010 (593-4006)	<b>0,009</b>

\*Mann Whitney U test

Laboratuvar değerleri ile ölüm arasındaki ilişkiye bakıldığında başvuru anındaki hemoglobin, lökosit, trombosit ve LDH düzeyi ve minimum trombosit, hemoglobin ve maksimum LDH düzeyi ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Ancak maksimum lökosit sayısı ölen hastalarda anlamlı derecede farklılık gösterdi (p:0,001) (Tablo 57).

**Tablo 56. STEC HÜS Hastalarının Laboratuvar Bulguları ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	n	Ölüm	n	Sağkalım	P*
Başvuruda Hb (g/dL)	9	8,86±2,52 (4,4-12,9)	49	9,37±1,85 (5,1-13,2)	0,731
Başvuruda Plt (mm <sup>3</sup> )	9	4444±21407 (20000-89000)	49	60853±27047 (10000-141000)	0,080
Başvuruda BK (mm <sup>3</sup> )	9	13271±8910 (4500-28100)	49	13498±4983 (4900-26930)	0,292
Başvuruda Cr	9	2,4±1,01 (0,67-3,98)	49	3,17±2,27 (0,47-8,49)	0,506
Başvuruda LDH (U/L)	9	2116±658 (1099-3373)	49	2491±1291 (31-7015)	0,896
Min Hb (g/dL)	9	4,9±1,49 (2-6,9)	49	5,6±1,0 (3,9-9)	0,254
Min Plt (mm <sup>3</sup> )	9	24333±10805 (4000-43000)	49	39981±22215 (10000-109000)	0,054
Max BK (mm <sup>3</sup> )	9	29235±10163 (18015-48500)	49	17289±7287 (7800-46900)	<b>0,001</b>
Max Cr	9	5,79±1,59 (3,58-8,15)	49	4,72±2,62 (0,58-8,63)	0,288
Max LDH (U/L)	9	3186±1810 (1636-7740)	49	2491±1291 (593-7015)	0,364

\*Mann Whitney U test

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarının laboratuvar bulguları ile prognoz arasındaki ilişki incelendiğinde başvuru anındaki hemoglobin, lökosit, trombosit, kreatinin ve LDH düzeyi ve minimum trombosit, hemoglobin, maksimum kreatinin ve maksimum LDH düzeyi ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Ancak maksimum lökosit sayısı kötü prognoz gösteren hastalarda anlamlı derecede farklılık gösterdi (p:0,001) (Tablo 58).

**Tablo 57. STEC HÜS Hastalarının Laboratuvar Bulguları ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>n</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>P*</b>
Başvuruda Hb (g/dL)	28	8,86±2,52 (4,4-12,9)	25	9,37±1,85 (5,1-13,2)	0,986
Başvuruda Plt (/mm <sup>3</sup> )	28	4444±21407 (20000-89000)	25	60853±27047 (10000-141000)	0,964
Başvuruda BK (/mm <sup>3</sup> )	28	13271±8910 (4500-28100)	25	13498±4983 (4900-26930)	0,331
Başvuruda Cr (mg/dL)	28	2,4±1,01 (0,67-3,98)	25	3,17±2,27 (0,47-8,49)	0,340
Başvuruda LDH (U/L)	28	2116±658 (1099-3373)	25	2491±1291 (31-7015)	0,569
Min Hb (g/dL)	28	4,9±1,49 (2-6,9)	25	5,6±1,0 (3,9-9)	0,568
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	28	24333±10805 (4000-43000)	25	39981±22215 (10000-109000)	0,649
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	28	29235±10163 (18015-48500)	25	17289±7287 (7800-46900)	<b>&lt;0,001</b>
Max Cr (mg/dL)	28	5,79±1,59 (3,58-8,15)	25	4,72±2,62 (0,58-8,63)	0,742
Max LDH (U/L)	28	3186±1810 (1636-7740)	25	2491±1291 (593-7015)	0,349

\*Mann Whitney U testi

Atak süresince maksimum beyaz küre sayısının 20.000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde olması ile ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Buna göre beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde olan 22 hastanın yedisi (%31,8) ölürken beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup> ve altında olan 36 hastanın ikisi (%5,6) öldü (p:0,021). Beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde olan 22 hastanın 15'i (%68,2) ciddi hastalık olarak tanımlanırken beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup> ve altında olan 36 hastanın 13'ü (%36,1) ciddi hastalık sınıflamasında idi (p:0,036). Yine beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde olan 22 hastanın 17'si (%89,5) kötü prognoz gösterirken beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup> ve altında olan 36 hastanın 11'i (%32,4) kötü prognoz gösterdi (p:<0,001) (Tablo 59).

**Tablo 58. STEC HÜS Hastalarında Maksimum Beyaz Küre Sayısının 20.000/mm<sup>3</sup>'ün Üstünde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Max BK &gt;20.000/mm<sup>3</sup> (%)</b>	<b>Max BK ≤20.000/mm<sup>3</sup> (%)</b>	<b>p*</b>
Ciddi olanlar (%)	15 (68,2)	13 (36,1)	<b>0,036</b>
Ciddi olmayanlar (%)	7 (31,8)	23 (63,9)	
Ölüm (%)	7 (31,8)	2 (5,6)	<b>0,020**</b>
Sağkalım (%)	15 (68,2)	34 (94,4)	
Kötü prognoz (%)	17 (89,5)	11 (32,4)	<b>&lt;0,001</b>
İyi prognoz (%)	2 (10,5)	23 (67,6)	

\*Ki kare testi \*\*Fisher's Exact testi

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarının atak sırasında minimum trombosit sayısının 30.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olması ölüm ile ilişkili bulunurken, ciddi hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmadı (Tablo 60).

**Tablo 59. STEC HÜS Hastalarında Minimum Trombosit Sayısının 30.000/mm<sup>3</sup>'ün Altında Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Min Plt &gt;30.000/mm<sup>3</sup> (%)</b>	<b>Min Plt ≤30.000/mm<sup>3</sup> (%)</b>	<b>p*</b>
Ciddi olanlar (%)	17 (53,1)	11 (42,3)	0,578
Ciddi olmayanlar (%)	15 (46,9)	15 (57,7)	
Ölüm (%)	1 (3,1)	8 (30,8)	<b>0,008**</b>
Sağkalım (%)	31 (96,9)	18 (69,2)	
Kötü prognoz (%)	15 (51,7)	13 (54,2)	1,000
İyi prognoz (%)	14 (48,3)	11 (45,8)	

\*Ki kare testi \*\*Fisher's Exact testi

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarının başvuruda kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üzerinde olmasının ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz ile ilişkisi Tablo 61'de incelendi. Buna göre başvuruda kreatinin düzeyi 2 mg/dL'den yüksek olan hastaların ciddi seyrettiği görüldü (p0,001).

**Tablo 60. STEC HÜS Hastalarında Başvurudaki Kreatinin Düzeyinin 2 mg/dL'nin Üzerinde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Başvurdaki Cr &gt;2 mg/dL (%)</b>	<b>Başvurdaki Cr ≤2 mg/dL (%)</b>	<b>p*</b>
Ciddi olanlar (%)	23 (63,9)	5 (22,7)	<b>0,006</b>
Ciddi olmayanlar (%)	13 (36,1)	17 (77,3)	
Ölüm (%)	7 (19,4)	2 (9,1)	0,459**
Sağkalım (%)	29 (80,6)	20 (90,9)	
Kötü prognoz (%)	17 (50)	11 (57,9)	0,791
İyi prognoz (%)	17 (50)	8 (42,1)	

\*Ki kare testi \*\*Fisher's Exact Testi

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarının atak süresince maksimum kreatinin düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerinde olması ile ölüm, ciddi hastalık ve prognoz ilişkisi incelendiğinde kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üzerinde olan hastaların ciddi seyrettiği görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 62).

**Tablo 61. STEC HÜS Hastalarında Maksimum Kreatinin Düzeyinin 2 mg/dL'nin Üzerinde Olması ile Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Maksimum Cr &gt;2 mg/dL (%)</b>	<b>Maksimum Cr ≤2 mg/dL (%)</b>	<b>p**</b>
Ciddi olanlar (%)	28 (59,6)	0 (0)	<b>&lt;0,001*</b>
Ciddi olmayanlar (%)	19 (40,4)	11 (100)	
Ölüm (%)	9 (19,1)	0 (0)	0,184
Sağkalım (%)	38 (80,9)	11 (100)	
Kötü prognoz (%)	26 (59,1)	2 (22,2)	0,067
İyi prognoz (%)	18 (40,9)	7 (77,8)	

\*Ki kare testi \*\*Fisher's Exact Testi

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında başvurudaki ve maksimum LDH düzeyinin laboratuvar normal üst sınırının on katından yüksek olmasının ciddi hastalık, ölüm ve prognoz ile ilişkisi incelendiğinde maksimum LDH düzeyi ile ciddi hastalık arasında anlamlı ilişkili olduğu görüldü ( $p:0,046$ ) (Tablo 63-64).



**Tablo 62. Başvurudaki LDH Düzeyinin Laboratuvar Normal Üst Sınırının 10 Katından Yüksek Olmasının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz ile İlişkisi**

	<b>LDH&gt;2500 U/L</b> (%)	<b>LDH ≤2500 U/L</b> (%)	<b>p*</b>
Ciddi olanlar (%)	13 (68,4)	15 (39,5)	0,075
Ciddi olmayanlar (%)	6 (31,6)	23 (60,5)	
Ölüm (%)	1 (5,3)	8 (21,1)	0,247**
Sağkalım (%)	18 (94,7)	30 (78,9)	
Kötü prognoz (%)	8 (42,1)	20 (60,6)	0,317
İyi prognoz (%)	11 (57,9)	13 (39,4)	

\*Ki kare testi \*\*Fisher's Exact Testi

**Tablo 63. Maksimum LDH Düzeyinin Laboratuvar Normal Üst Sınırının 10 Katından Yüksek Olmasının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz ile İlişkisi**

	<b>Max LDH&gt;2500 U/L</b> (%)	<b>Max LDH≤2500 U/L</b> (%)	<b>p*</b>
Ciddi olanlar (%)	19 (63,3)	9 (33,3)	<b>0,046</b>
Ciddi olmayanlar (%)	11 (36,7)	18 (66,7)	
Ölüm (%)	5 (16,7)	4 (14,8)	1,000**
Sağkalım (%)	25 (83,3)	23 (85,2)	
Kötü prognoz (%)	18 (62,1)	10 (43,5)	0,291
İyi prognoz (%)	11 (37,9)	13 (56,5)	

\*Ki kare testi \*\*Fisher's Exact Testi

#### **4.2.2. Renal Analiz**

Kırk bir (%70,7) hastanın idrar çıkım volümü azalmış olup bunlardan 31'i (%73,6) anürik sınırlarda idi. Ölen hastaların hepsi anürik olup ortalama 14,7±10,9 (3-25) gün sürdü. Yaşayan hastalarda oligüri düzelme süresi ortalama 4,6±3,2 (1-10), anüri düzeme süresi 12,6±11,1 (3-51) gün idi.

Oligoanüri, anüri, sadece oligüri varlığı ve süresi ile ölüm, ciddi hastalık ve kötü prognoz arasındaki ilişki incelendi.

İdrar miktarı azalmış 41 hastanın dokuzu öldü. Bu hastalar aynı zamanda anürisi olan hastalardı. Buna göre anürisi olan 31 hastanın dokuzu (%29) öldü. Biri izlemde çıktı. Anürisi olup uzun süreli izlemde KBY ve proteinürisi olan 12 (%57,1) hastanın ikisinde aynı zamanda atak sonrası hipertansiyon da devam etti. Sadece oligürisi olan hastalardan ölen veya izlemde hipertansiyonu devam eden

yoktu. Atak süresince sadece oligürisi olup uzun süreli izlemde KBY ve proteinürisi olan dört (%44,4) hasta vardı.

Oligoanüri, anüri, sadece oligüri varlığı ve süresi ile ölüm arasındaki ilişki Tablo 65 ve 66'de gösterilmiştir. Buna göre idrar miktarı azalmasının varlığının ve süresinin ölüm ile ilişkili olduğu görüldü. Subgrup analizi yapıldığında bu ilişkinin anüriden kaynaklandığı, anüri olmaksızın sadece oligüri varlığının veya süresinin ölüme etkisinin olmadığı görüldü.

**Tablo 64. Oligoanüri ve Anüri Varlığı ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	Ölüm	Sağkalım	p*
Oligoanürik hasta (%)	9 (22)	32 (78)	<b>0,047</b>
Oligürik olmayan hasta (%)	0 (0)	17 (100)	
Anürik hasta (%)	9 (29)	22 (71)	<b>0,002</b>
Anürik olmayan hasta (%)	0 (0)	27 (100)	

\*Fisher's Exact testi

**Tablo 65. Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Süresi ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	n	Ölüm	n	Sağkalım	p*
Oligoanüri süresi (gün)	9	20,3±10,04 (5-30)	49	8,2±11,3 (0-53)	<b>0,002</b>
Anüri süresi (gün)	9	14,7±10,09 (3-25)	49	5,6±9,7 (0-51)	<b>0,003</b>
Sadece oligüri süresi (gün)	9	0	49	0,93±2,3 (0-10)	0,142

\*Mann Whitney U testi

Oligoanüri, anüri ve sadece oligüri varlığı ve süresi ile prognoz arasındaki ilişki incelendiğinde idrar miktarı normal olan 14 hastanın 3'ü (%21,4), idrar miktarı azalmış 39 hastanın 25'i (%64,1) kötü prognoz göstermiştir.

Yine anürisi olan 30 hastanın 21'i (%70), anürisi olmayan 23 hastanın yedisi (%30,4), sadece oligürisi olan dokuz hastanın dördü (%44,4) idrar miktarı normal olan 14 hastanın üçü (%21,4) kötü prognoz göstermiştir. İdrar miktarının azalmasının veya süresinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ancak bu ilişkinin anüri varlığı ve süresinden kaynaklandığı görüldü. Sadece oligüri varlığı ve süresinin kötü prognoz ile ilişkili olmadığı saptandı (Tablo 67-68).

**Tablo 66. Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Varlığı ile Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>P*</b>
Oligoanüri varlığı (%)	25 (64,1)	14 (35,9)	<b>0,015</b>
Normal idrar çıkımı (%)	3 (21,4)	11 (78,6)	
Anürik varlığı (%)	21 (70)	9 (30)	<b>0,010</b>
Anürik yokluğu (%)	7 (30,4)	16 (69,6)	
Sadece oligüri varlığı (%)	4 (44,4)	5 (55,6)	0,363**
Normal idrar çıkımı (%)	3 (21,4)	11 (78,6)	

\*Ki Kare testi \*\*Fisher's Exact testi

**Tablo 67. Oligoanüri, Anüri ve Sadece Oligüri Süresi ile Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>n</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p*</b>
Oligoanüri süresi (gün)	28	15,1±13,8 (0-53)	25	5,4±6,7 (0-24)	<b>0,002</b>
Anüri süresi (gün)	28	10,9±12,3 (0-51)	25	23,2±5,2 (0-18)	<b>0,004</b>
Sadece oligüri süresi (gün)	28	0,64± 2,04 (0-10)	25	1±2,4 (0-10)	0,558

\*Mann Whitney U testi

Shiga toksin ilişkili HÜS hasta grubunda başvuruda, taburculukta ve son kontrolde bakılan GFR düzeyleri sırasıyla 26,1±26,6 (0-113), 111,9±47,7 (31-214), 159,5±38,3 (74-244) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> idi. Başvuruda 57 (%98,3) hastanın GFR düzeyi düşük bulundu. Sadece bir hastanın başvuruda GFR düzeyi normaldi. Atak döneminde beş hasta başka bir merkezde tedavi almak üzere takipten çıkarıldı. Dokuz (%15,5) hasta atak sırasında öldü.

Taburcu edilen 44 hastanın 27'sinde (%61,4) taburculuk sırasında GFR düzeyi normale dönmüştü. Diğer hastaların taburculuk sırasındaki GFR düzeyi 11 (%25) hastada 60-89 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 6 (%13,6) hastada 30-59 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> aralığında idi.

Taburculuğu yapılan 44 hasta ortalama 31,5±15,2 (2-53) ay takip edildi. On yedi hastada hafif, bir hastada orta ve bir hastada ağır olmak üzere 19 hastada uzun süreli izlemlerinde proteinüri devam etti.

İzlemde 25 (%56,8) hasta renal sekelsiz takip edildi. On altı hasta GFR>90 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olup sürekli proteinüri ile izlendi (Evre 1 KBY). İki (%4,6) hastada GFR 60-89 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasında idi (Evre 2 KBY). Bir hastada SDBY gelişti ve böbrek nakli sonrası normal GFR ve hafif proteinüri düzeyi ile izlendi.

Atak sırasında 29 (%50) hastada hipertansiyon vardı. Uzun süreli izlemlerinde sadece iki hastada hipertansiyon devam etti.

### **4.2.3. Böbrek Dışı Solid Organ Tutulum Analizi**

Otuz (%51,7) hastada böbrek dışı tutulum vardı. Nörolojik tutulum 25 (%43,1), akciğer tutulumu dokuz (%15,5) ve pankreatit beş (%8,6) hastada vardı. Birden fazla organ tutulumu olan sekiz (%13,8) hasta vardı. Nörolojik tutulum ve pankreatit olan dört hasta, nörolojik tutulum ve akciğer tutulumu olan beş hasta olup olgulardan birinde her üç organ tutulumu birlikteliği vardı.

#### **4.2.3.1. Nörolojik Tutulum Analizi**

En sık görülen böbrek dışı tutulum nörolojik tutulum idi. Nörolojik tutulum altı hastada başvuru günü olmakla birlikte ortalama  $4,2 \pm 3,5$  (1-16) günde ortaya çıktı. Nörolojik tutulum içinde en sık görülen bulgu ise 25 hastanın 16'sında (%64) görülen nöbetti. Diğer nörolojik bulgular; sekiz hastada ciddi baş ağrısı, iki hastada kolda parestezi, birer hastada deliryum, senkop, inme ve geçici görme kaybı şeklindeydi. On bir (%44) hasta eş zamanlı entübasyon gereksinimi gösteren status epileptikus varlığı veya kranial görüntüleme HÜS ile uyumlu parankimal değişikliklerin saptanması nedeniyle ağır nörolojik tutulum olarak değerlendirildi.

Yirmi üç hastanın santral sinir sistemi görüntülemesi yapıldı. On iki hastanın santral sinir sistemi görüntülemesi normal olup yedi kranial MR görüntülemesinde T2'de sinyal artışı (6 hasta) ve PRES (1 hasta) saptandı. Rastlantısal olarak iki hastada sinüzit, bir hastada nöroepitelyal kist ve bir hastada koroidal fissür kisti vardı.

Nörolojik tutulumu olan hastaların 10'u (%40) yoğun bakım ihtiyacı duyarken sekizi (%32) mekanik ventilatöre bağlandı ve beşi (%20) atak döneminde öldü.

Kalan 20 hastanın biri takipten çıktı. On dokuz hastanın dokuzu taburculuk sonrası epilepsi nedeni ile uzun süre antikonvülzan tedavi aldı. Bir hastada atak döneminde kapsula interna tutulumuna ikincil tetrapleji gelişmiş olup bu hasta uzun

dönemde inme sekeline yönelik rehabilitasyonla izlenmektedir. Atak döneminde nörolojik tutulumu olan hastaların uzun süreli takiplerinde 10 hastanın KBY ile izlendiği görüldü. Bu hastaların birinde Evre 2 KBY ve dokuz hastada hafif proteinürinin olduğu Evre 1 KBY vardı.

Sadece nörolojik tutulumu olan 19 hasta vardı. Bu hastaların sadece biri atak sırasında ölürken dokuz (%50) hasta kötü prognoz gösterdi. Biri izlemiden çıktı. Uzun süreli izlemi yapılan 17 hastanın sekizinde (%47,1) KBY vardı.

Nörolojik tutulum ile ölüm ve kötü prognoz arasında ilişki gösterilemezken, ağır nörolojik tutulumun ölüm ile ilişkili olduğu gösterildi. Sadece nörolojik tutulum ölüm ve kötü prognoz ile ilişkili değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 69-70). Sadece nörolojik tutulum ile kaybedilen hasta oranımız %4 idi. Diğer dört hastanın ölüm nedeni DPH idi. Ağır nörolojik tutulum ile ölüm arasındaki anlamlı ilişkinin o hastaların aynı zamanda akciğer tutulumunun da olması sebebi ile olduğu düşünüldü.

**Tablo 68. Nörolojik Tutulum ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>p*</b>
Nörolojik tutulumu olan hastalar (%)	5 (20)	20 (80)	0,479
Nörolojik tutulumu olmayan hastalar (%)	4 (12,1)	29 (87,9)	
Ağır nörolojik tutulumu olan hastalar(%)	5 (45,5)	6 (54,5)	<b>0,008</b>
Ağır nörolojik tutulumu olmayan hastalar (%)	4 (8,5)	43 (91,5)	

\*Fisher's Exact testi

**Tablo 69. Nörolojik Tutulum ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p*</b>
Nörolojik tutulumu olan hastalar (%)	15 (62,5)	9 (37,5)	0,314
Nörolojik tutulumu olmayan hastalar (%)	13 (44,8)	16 (55,2)	
Ağır nörolojik tutulumu olan hastalar (%)	9 (81,8)	2 (18,2)	0,068
Ağır nörolojik tutulumu olmayan hastalar (%)	19 (45,2)	23 (54,8)	

\*Ki kare testi

#### **4.2.3.2. Akciğer Tutulum Analizi**

Akciğer tutulumu olan dokuz hastanın ilk bulguları ortalama  $13,6\pm 12,4$  (3-43) günde ortaya çıktı. Bu hastaların dördünde akciğer dışında böbrek dışı tutulum yoktu

ve izole akciğer tutulumu olan hastaların hepsi mekanik ventilatör ihtiyacı ve yoğun bakım ihtiyacı gösterdi. Üçü atak döneminde öldü.

Akciğer tutulumu olan dokuz hastanın sekizinin (%88,9) yoğun bakım ihtiyacı oldu ve mekanik ventilatöre bağlandı. Bu hastaların yedisi (%77,8) atak döneminde DPH nedeniyle öldü. Kalan iki hasta Evre1 ve Evre 2 KBY ile izlendi.

Akciğer tutulumu ve izole akciğer tutulumu varlığının ölüm ve kötü prognoz ile ilişkisi Tablo 71 ve Tablo 72’de gösterilmiştir.

**Tablo 70. Akciğer Tutulumu ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
Akciğer tutulumu olan (%)	7 (77,8)	2 (22,2)	<b>&lt;0,001</b>
Akciğer tutulumu olmayan (%)	2 (4,1)	47 (95,9)	
İzole akciğer tutulumu olan (%)	3 (75)	1 (25)	<b>0,010</b>
İzole akciğer tutulumu olmayan (%)	6 (11,1)	48 (88,9)	
DPH olan (%)	7 (100)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
DPH olmayan (%)	2 (3,9)	49 (96,1)	

\*Fisher’s Exact testi

**Tablo 71. Akciğer Tutulumu ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p*</b>
Akciğer tutulumu olan (%)	9 (100)	0 (0)	<b>0,002</b>
Akciğer tutulumu olmayan (%)	19 (43,2)	25 (56,8)	
İzole akciğer tutulumu olan (%)	4 (100)	0 (0)	0,113
İzole akciğer tutulumu olmayan (%)	24 (49)	25 (51)	
DPH olan (%)	7 (100)	0 (0)	<b>0,011</b>
DPH olmayan (%)	21 (45,7)	25 (54,3)	

\*Fisher’s Exact testi

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında DPH olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında başvurudaki GFR, minimum trombosit, minimum hemoglobin, maksimum LDH ve anüri süresi istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (Tablo 73).

**Tablo 72. STEC HÜS Hastalarında Pulmoner Hemorajisi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması**

	n	DPH Olan Hastalar	n	DPH Olmayan Hastalar	p*
Yaş (ay)	7	113±51,3 (17-176)	51	80,1±60,09 (6-201)	0,166
Cinsiyet (K/E)	7	1/6	51	25/26	0,116**
İshal süresi (gün)	6	4,83±2,4 (2-7)	45	4,89±2,18 (1-10)	0,988
Başvuruda Hb (g/dl)	7	8,82±2,87 (4,4-12,9)	51	9,3±1,83 (5,1-13,2)	0,821
Başvuruda Plt (/mm <sup>3</sup> )	7	44428±22292 (20000-89000)	51	60211±26949 (10000-141000)	0,129
Başvuruda BK (/mm <sup>3</sup> )	7	13348±9707 (4100-28100)	51	13479± 5024 (4900-26930)	0,294
Başvuruda LDH (U/L)	7	1931±523 (1099-2694)	50	2216±1308 (31-7015)	0,715
Başvuruda Cr (mg/dL)	7	2,37± 0,81 (0,67±3,14)	51	3,15±2,24 (0,47-8,49)	0,504
Başvuruda GFR (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	7	8,7±13,3 (0-28)	51	28,58±27,15 (0-113)	<b>0,039</b>
Min Hb (g/dL)	7	4,52±1,39 (2-6)	51	5,68±1,0 (3,9-9)	<b>0,039</b>
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	7	21428±9342 (4000-29000)	51	39766±21859 (10000-109000)	<b>0,025</b>
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	7	29773±11605 (18015-48500)	51	17683± 7420 (7800-46900)	<b>0,005</b>
Max LDH (U/L)	7	3258±2068 (1636-7740)	50	2509±1270 (593-7015)	0,512
Max Cr (mg/dL)	7	6,11±1,5 (3,92-8,15)	51	4,72±2,58 (0,58-8,63)	0,185
Anüri süresi (gün)	7	14,8±10,28 (3-25)	51	6,01±10,1 (0-51)	<b>0,012</b>

\*Mann Whitney U testi \*\*Ki kare testi

Pulmoner hemorajisi olan hastaların tedavi karşılaştırmasında trombosit, eritrosit, plazma infüzyon sayısı, plazma değişim sayısı ve diyaliz gereksinim süresi pulmoner hemoraji olan hastalarda anlamlı derecede yüksek idi (p<0,05). Ayrıca trombosit, eritrosit, plazma infüzyon ve plazma değişimi yapılan hasta oranı da pulmoner hemorajisi olanlarda daha fazla idi (Tablo 74).

**Tablo 73. DPH Olan ve Olmayan Hastaların Tedavi Karşılaştırması**

	<b>n</b>	<b>DPH Olan Hastalar</b>	<b>n</b>	<b>DPH Olmayan Hastalar</b>	<b>p*</b>
Trombosit infüzyonu	7	5/7 (71,4)	51	11/51 (21,6)	<b>0,014**</b>
Trombosit infüzyon sayısı	7	4,42±6,67 (0-19)	51	0,27±0,56 (0-2)	<b>0,007</b>
Eritrosit infüzyonu	7	6/7 (85,7)	51	44/51 (86,3)	1,000**
Eritrosit infüzyon sayısı	7	6,57± 6,42 (0-20)	51	2,41±1,86 (0-8)	<b>0,022</b>
Plazma infüzyonu	7	7/7 (100)	51	50/51 (98)	1,000**
Plazma infüzyon sayısı	7	37±13,8 (20-59)	51	25,56±16,21 (0-77)	<b>0,028</b>
Plazma değişimi	7	7/7 (100)	51	32/51 (62,7)	0,083**
Plazma değişim sayısı	7	11,28±3,63 (6-18)	51	3,56±3,82 (0-13)	<b>&lt;0,001</b>
Diyaliz ihtiyacı	7	32,42±18,13 (4-57)	51	13,98±13,77 (0-71)	<b>0,006</b>

\*Mann Whitney U testi \*\*Fisher's exact testi

Pulmoner hemoraji öncesi ve sonrası tedavi ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında eritrosit ve trombosit infüzyon sayısının kanama sonrası dönemde anlamlı derecede artmış olduğunu bulduk (Tablo 75).



**Tablo 74. DPH Öncesi ve Sonrası Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	<b>N</b>	<b>DPH Öncesi</b>	<b>DPH Sonrası</b>	<b>p*</b>
Trombosit infüzyon sayısı	7	0,14±0,37 (0-1)	4,28±6,72 (0-19)	<b>0,042</b>
Eritrosit infüzyon sayısı	7	1,14± 1,21 (0-3)	5,42±5,88 (0-18)	<b>0,042</b>
Plazma infüzyon sayısı	7	14,71±12,85 (3-40)	22,28±14,51 (0-45)	0,237
Plazma değişim sayısı	7	5,42±3,30 (1-11)	5,85±5,81 (0-17)	0,916
Diyaliz ihtiyacı (gün)	7	12,57±8,42 (3-25)	19,85±17,21 (0-48)	0,271
Max BUN (mg/dL)	7	107,67±27,30 (70-153)	130,42±13,5 (113-147)	0,091
Max Cr (mg/dL)	7	4,76±2,05 (1,57-7,41)	5,27±2,03 (2,3-8,15)	0,866
Max LDH (U/L)	7	2732,42±945,89 (1636-4349)	2455,43±2404,43 (952-7740)	0,310
Min Hb (g/dL)	7	4,66±1,43 (2-6)	5,55±1,11 (4,08-6,8)	0,128
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	7	29714,28±8518,88 (20000-45000)	44714,28±36836,18 (4000-104000)	0,499
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	7	19552,85±11688,22 (9100-41700)	25002,14±12424,98 (9400-48500)	0,398

\*Wilcoxon Signed Ranks testi

Saptanan bu tedavi farklılıklarının pulmoner hemoraji nedeni olup olmadığı araştırıldı. Pulmoner hemorajinin görülme zamanı ortalama 14 gün idi. Bu hastaların hemoraji gelişmeden önceki tedavi ve laboratuvar değerleri ile pulmoner hemoraji gelişmeyen ciddi hastaların ilk 14 günlük tedavi ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında tedavi açısından istatistiksel farklılık saptanmazken pulmoner hemoraji gelişen hastalarda izlem sırasında minimum trombosit sayısının anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulundu (Tablo 76).

**Tablo 75. DPH'li Hastalar ile DPH Gelişmeyen Ciddi Hastaların İlk Ondört Günlük Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	n	DPH'li Hastalar	n	DPH Olmayan Ciddi Hastalar	p*
Trombosit infüzyon sayısı	7	0,14±0,37 (0-1)	21	0,23±0,51 (0-2)	0,836
Eritrosit infüzyon sayısı	7	1,42± 1,51 (0-4)	21	1,95±1,11 (0-4)	0,376
Plazma infüzyon sayısı	7	14,71±12,85 (3-40)	21	12,6±2,8 (5-14)	0,321
PE sayısı	7	5,42±3,3 (1-11)	21	4,0±4,24 (0-12)	0,272
Diyaliz ihtiyacı (gün)	7	12,57±8,42 (3-25)	21	12,42±2,92 (5-14)	0,376
Başvuru GFR (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	7	10,61±13,4 (0-38)	21	8,7±13,3 (0-28)	0,836
Max BUN (mg/dL)	7	107,64±27,3 (70-153)	21	104±28,02 (58-160)	0,836
Max Cr (mg/dL)	7	4,76±2,05 (1,57-7,41)	21	5,65±1,83 (3,2-8,5)	0,435
Max LDH (U/L)	7	2732±945 (1636-4349)	21	3059±1406 (970-7015)	0,466
Min Hb (g/dL)	7	4,66±1,43 (2-6)	21	5,72±1,06 (4-8,6)	0,140
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	7	29714,2±8518,8 (20000-45000)	21	45666,6±17650,3 (23000-101000)	<b>0,010</b>
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	7	19552,85±11677,22 (9100-41700)	21	19812,38±86452,02 (8300-46900)	0,717
Anüri süresi (gün)	7	8,42±7,34 (3-23)	21	8,85±4,6 (0-14)	0,376

\* Mann Whitney U test

#### 4.2.3.3. Pankreas Tutulumu Analizi

Pankreatit saptanan beş hastada tanı ortalama 21,2±20,5 (1-50) günde kondu. Maksimum serum amilaz düzeyi ortalaması 1032±808 (244-2093) U/L idi. Pankreatit tanısı alan hastaların üçünde (%60) yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı vardı. Üç hastanın batın görüntülemesinde akut pankreatit mevcut olup diğerlerinde normaldi. Dört hastaya sandostatın tedavisi verildi. Bir hastaya biliyer pankreatit nedeniyle kolesistektomi yapıldı. Pankreatit ile beraberinde nörolojik ve akciğer tutulumu olan bir hasta atak döneminde öldü. Sadece pankreatit olan veya pankreatit ve nörolojik tutulumu olan hastaların hiç biri ölmedi. Pankreatitin ölüm ve kötü prognoz ile ilişkisi gösterilemedi (p:1,000).

#### 4.2.7. Tedavi Analizi

Atak sırasında STEC HÜS hastaların 16'sı (%27,6) yoğun bakım ihtiyacı, 13'ü (%22,5) mekanik ventilatör ihtiyacı gösterdi. Yoğun bakım ihtiyacı gösteren hastaların dokuzu (%56,3) atak sırasında öldü. Atak sırasında yoğun bakım ihtiyacı olup uzun süreli izlenen yedi hastanın beşinde (%71,4) uzun dönemde KBY ve proteinüri izlenirken, mekanik ventilatör ihtiyacı olup izlenen dört hastanın üçünde (%75) uzun dönemde KBY ve proteinüri devam etti. Hiç birinde kalıcı hipertansiyon görülmedi. Mekanik ventilatör veya yoğun bakım ihtiyacı ile ölüm veya kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki gösterildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 77-78).

**Tablo 76. Mekanik Ventilatör veya Yoğun Bakım İhtiyacının Ölüm ile İlişkisi**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>p*</b>
MV ihtiyacı olan hastalar (%)	9 (69,2)	4 (30,8)	<b>&lt;0,001</b>
MV ihtiyacı olmayan hastalar (%)	0 (0)	45 (100)	
YBÜ ihtiyacı olan hastalar (%)	9 (56,3)	7 (43,8)	<b>&lt;0,001</b>
YBÜ ihtiyacı olmayan hastalar (%)	0 (0)	42 (100)	

\*Fisher's Exact testi

**Tablo 77. Mekanik Ventilatör veya Yoğun Bakım İhtiyacının Kötü Prognoz ile İlişkisi**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p*</b>
MV ihtiyacı olan hastalar (%)	12 (92,3)	1 (7,7)	<b>0,003</b>
MV ihtiyacı olmayan hastalar (%)	16 (40)	24 (60)	
YBÜ ihtiyacı olan hastalar (%)	14 (87,5)	2 (12,5)	<b>0,002</b>
YBÜ ihtiyacı olmayan hastalar (%)	14 (37,8)	23 (62,2)	

\*Ki kare testi

Kırk yedi hasta (%81), ortalama  $20\pm 14,7$  (2-71) gün diyaliz ihtiyacı gösterdi. Bunlardan 43'üne (%74,1) hemodiyaliz, altısına (%10,3) periton diyalizi ve ikisine (%3,4) hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz birlikte yapılmıştı. On bir (%19) hastada diyalize ihtiyaç duyulmadı.

Diyaliz yapılan 47 hastanın dokuzu (%19,1) öldü, 25'i (%56,8) kötü prognoz gösterdi. Diyaliz ihtiyacı varlığı ile ölüm ve kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 79-80).

**Tablo 78. Diyaliz Yapılması ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
Diyaliz yapılan (%)	9 (19,1)	38 (80,9)	0,184
Diyaliz yapılmayan (%)	0 (0)	11 (100)	

\*Fisher's Exact Testi

**Tablo 79. Diyaliz Yapılması ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>P*</b>
Diyaliz yapılan (%)	25 (56,8)	19 (43,2)	0,278
Diyaliz yapılmayan (%)	3 (33,3)	6 (66,7)	

\*Fisher's Exact Testi

Diyaliz gereksinim süresinin ölüm ve kötü prognoz ile olan ilişkisi incelendiğinde ölen hastalarda diyaliz gereksinimi anlamlı derece uzun sürmüştü. Kötü prognoz ile diyaliz gereksinim süresi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 81-82).

**Tablo 80. Diyaliz Gereksinim Süresi ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Ölüm</b>	<b>n</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
Toplam diyaliz Süresi (gün)	9	28,5±18 (4-57)	49	13,9±13,9 (0-71)	<b>0,016</b>

\*Mann Whitney U testi

**Tablo 81. Diyaliz Gereksinim Süresi ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>n</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>P</b>
Toplam diyaliz Süresi (gün)	28	21,32±17,9 (0-71)	25	12,6±11 (0-35)	0,088

\*Mann Whitney U testi

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarından 57 (%98,3) hasta plazma, 50 (%86,2) hasta eritrosit ve 16 (%27,6) hasta trombosit infüzyon ihtiyacı gösterdi. Plazma ve eritrosit ihtiyacı ile ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz arasında anlamlı farklılık

saptanmadı. Trombosit ihtiyacı ile ölüm arasında anlamlı farklılık saptandı (p:0,014) (Tablo 83).

**Tablo 82. Trombosit İhtiyacı ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
Trombosit infüzyonu alan (%)	6 (37,5)	10 (62,5)	<b>0,014</b>
Trombosit infüzyonu almayan (%)	3 (7,1)	39 (92,9)	

\*Ki kare Testi

Plazma, eritrosit ve trombosit infüzyon sayısı ile ciddi hastalık ilişkisi Tablo 84'te karşılaştırıldı. Buna göre eritrosit ve plazma infüzyon sayısının ciddi hastalarda daha fazla olduğu görüldü (p:0,004 ve p:0,015).

**Tablo 83. Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Hastalık Ciddiyeti Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Ciddi Hastalık</b>	<b>n</b>	<b>Ciddi Olmayan Hastalık</b>	<b>p*</b>
Trombosit infüzyonu	28	1,28±3,68 (0-19)	30	0,3±0,59 (0-2)	0,327
Eritrosit infüzyonu	28	3,33±2,05 (0-8)	30	1,96±1,8 (0-8)	<b>0,004</b>
Plazma infüzyonu	28	32,8±18 (6-77)	30	21,4±12,2 (0-48)	<b>0,015</b>

\*Mann Whitney U testi

Ölen hastalarda trombosit ve eritrosit infüzyon sayısı da anlamlı derecede yüksekti (p:0,001). Plazma infüzyonu sayısı ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (p:0,147) (Tablo 85).

**Tablo 84. Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Ölüm</b>	<b>n</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P</b>
Trombosit infüzyonu	9	3,55±6,04 (0-19)	49	0,26±0,56 (0-2)	<b>0,001</b>
Eritrosit infüzyonu	9	6±5,67 (0-20)	49	2,34±1,87 (0-8)	<b>0,007</b>
Plazma infüzyonu	9	32,4±15,8 (6-59)	49	25,9±16,2 (0-77)	0,147

\*Mann Whitney U testi

Plazma, trombosit ve eritrosit infüzyonu ile kötü prognoz arasındaki ilişkiye bakıldığında eritrosit sayısı ile kötü prognoz arasında anlamlı bir farklılık gösterildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 86).

**Tablo 85. Plazma, Trombosit ve Eritrosit İnfüzyon Sayısı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	n	Kötü Prognoz	n	İyi Prognoz	P
Trombosit infüzyonu	28	1,32±3,67 (0-19)	25	0,28±0,61 (0-2)	0,167
Eritrosit infüzyonu	28	3,82±3,83 (0-20)	25	2,06±1,72 (0-8)	<b>0,045</b>
Plazma infüzyonu	28	29,1±16,04 (6-71)	25	26,8±17,2 (0-77)	0,498

\*Mann Whitney U testi

#### 4.2.4.1. Plazma Tedavisi

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarının 57'si (%98,3) plazma tedavisi alırken sadece biri destek tedavisi ile düzeldi. Atak sırasındaki klinik seyrine göre 39 (%67,2) hastaya plazma infüzyonuna ek olarak plazma değişimi yapıldı.

Plazma değişim ihtiyacı ile ciddi hastalık arasındaki ilişki incelendiğinde plazma değişimi yapılan 39 hastanın 20'si (%51,3) ciddi hastalık göstermişti. Plazma değişimi yapılmayan 19 hastanın sekizi (%42,1) ciddi hastalık göstermiş olup ciddi hastalık ile plazma değişim ihtiyacı arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 87).

**Tablo 86. Plazma Değişim İhtiyacı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki**

	Ciddi Hastalık	Ciddi Olmayan Hastalık	P*
PE yapılan (%)	20 (51,3)	19 (48,7)	0,707
PE yapılmayan (%)	8 (42,1)	11 (57,9)	

\*Ki kare testi

Plazma değişimi yapılan hastalarda ölüm oranı %20,5 idi. Plazma değişimi ihtiyacı ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 88).

**Tablo 87. Plazma Değişim İhtiyacı ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>Ölüm</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>P*</b>
PE yapılan (%)	8 (20,5)	31 (79,5)	0,247
PE yapılmayan (%)	1 (5,3)	18 (94,7)	

\*Fisher's Exact testi

Plazma değişim ihtiyacı ile kötü prognoz arasındaki ilişki incelendiğinde atak dönemde plazma değişimi yapılan ve uzun süreli izlenen 37 hastanın 20'si (%54,1) kötü prognoz göstermişti. Plazma değişimi yapılmayan ve uzun süreli izlemi yapılan 16 hastanın sekizi (%50) kötü prognoz göstermiş olup kötü prognoz ile plazma değişim ihtiyacı arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 89).

**Tablo 88. Plazma Değişim İhtiyacı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p*</b>
PE yapılan (%)	20 (54,1)	17 (45,9)	1,000
PE yapılmayan (%)	8 (50)	8 (50)	

\*Ki kare testi

Plazma değişim sayısı ile ciddi hastalık arasındaki ilişki Tablo 90'da gösterildi. Plazma değişim sayısı ile hastalığın ciddiyeti arasında istatistiksel ilişki yoktu (p:0,062).

**Tablo 89. Plazma Değişim Sayısı ile Ciddi Hastalık Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Ciddi Hastalık</b>	<b>n</b>	<b>Ciddi Olmayan Hastalık</b>	<b>p*</b>
PE Sayısı	28	5,85±5,14 (0-18)	30	3,23±3,53 (0-13)	0,062

\*Mann Whitney U testi

Plazma değişim sayısı ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Buna göre plazma değişim sayısı ölen hastalarda anlamlı derecede yüksekti (p:0,004) (Tablo 91).

**Tablo 90. Plazma Değişim Sayısı ile Ölüm Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Ölüm</b>	<b>n</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>p*</b>
PE Sayısı	9	9,22±5,26 (0-18)	49	3,63±3,86 (0-13)	<b>0,004</b>

\*Mann Whitney U testi

Plazma değişim sayısı ile kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 92).

**Tablo 91. Plazma Değişim Sayısı ile Kötü Prognoz Arasındaki İlişki**

	<b>n</b>	<b>Kötü Prognoz</b>	<b>n</b>	<b>İyi Prognoz</b>	<b>p*</b>
PE Sayısı	28	5,39±5,15 (0-18)	25	4,2±3,89 (0-12)	0,447

\*Mann Whitney U testi

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarının 43'ü (%74,1) Ecu almaksızın sadece plazma tedavisi aldı. Bu hastaların 29'unda (%67,4) plazma infüzyonuna ek olarak plazma değişimi yapılırken 14'ü (%32,6) sadece plazma infüzyonu aldı. Sadece plazma tedavisi alan hastaların K/E oranı 22/21 idi verildi. Tanı anındaki ortalama yaş 83,95±60,3 (7-201) ay, hastanede yatış süresi 31±14,17 (6-63) gün idi.

Sadece plazma alan hastaların atak dönemi boyunca 17'si anürik, 10'u sadece oligürik ve 16'sı normal idrar çıkımı gösterdi. Ortalama anüri ve oligüri süreleri sırasıyla 12,11±8,03 (3-25) ve 4,6±3,2 (1-10) gün idi. Başlangıçta proteinüri 40 (%93) hastada vardı, iki (%4,7) hasta mutlak anüride olup idrar tetkiki yapılamadı, 1 (%2,3) hastada başvuruda proteinüri olmayıp atak süresinde saptandı.

Sadece plazma tedavisi alan hastalarda hematolojik ve renal remisyon sırasıyla 36 (%83,7) ve 32 (%74,4) hastada, ortalama 13,33±12,04 (3-63) ve 19,09±12,08 (4-52) günde sağlandı.

Sadece plazma tedavisi alan 43 hastanın dördü (%9,3) atak sırasında öldü. Dört hasta izlemi sırasında başka merkezde tedaviye devam etmek üzere ayrıldı. Taburculuğu yapılan 35 hastanın 23'ünün (%65,7) GFR düzeyi normale dönmüş idi. Diğer 12 hastanın dokuzu (%25,7) GFR düzeyi 60-89 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ve üçü (%8,6) GFR düzeyi 30-59 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak taburcu edildi. Bir hasta uzak yerden gelmiş



olup takipleri için bulunduğu merkeze yönlendirildi. Atak sonrasında uzun süreli takibini yaptığımız 34 hasta ortalama  $32,14 \pm 14,6$  (2-53) ay izlendi.

Bu hastaların son kontrolde ortalama hemoglobin değeri  $13,02 \pm 1,49$  (9,3-16,5) g/dL, trombosit sayısı  $299588 \pm 64702$  (145000-450000)/mm<sup>3</sup>, LDH düzeyi  $230,37 \pm 46,13$  (146-342) U/L idi. On üç (%38,2) hastada Evre 1 KBY vardı. Bir (%2,9) hastada hipertansiyon devam etti. Tüm hastalar GFR düzeyi normal olarak takip edildi.

Plazma infüzyonu ve plazma değişimi birlikte yapılan 29 hastanın 11'i (%37,9) ciddi hastalık gösterirken, sadece plazma infüzyonu alan 14 hastanın beşi (%35,7) ciddi hastalık gösterdi. Sadece plazma infüzyonu alan beş ciddi hastanın sadece birinin mekanik ventilasyon ihtiyacı olup diğer dört hastanın ciddi hastalık kriterlerini karşılayan bulguları renal remisyonun gecikmesi ile ilişkili kriterlerdi.

Sadece plazma infüzyonu olan 14 hastanın hiçbiri ölmedi. Üç hasta takipten çıktı. Beş hasta hafif proteinürinin olduğu Evre 1 KBY ile izlenirken altı hasta izlemi boyunca sekelsiz idi.

Plazma infüzyonu ve plazma değişimi birlikte yapılan 29 hastanın dördü (%13,8) atak döneminde öldü. İki taktipten çıktı. Bu hastaların biri ağır proteinüri ve biri hipertansiyonun eşlik ettiği hafif proteinüri ve altısı izole hafif proteinüri birlikteliğinin olduğu Evre 1 KBY ile izlenirken 15 hasta sekelsiz izlendi.

Shiga toksin ilişkili HÜS'te plazma değişimi veya sadece plazma infüzyonu yapılan hastalar arasında ciddiyet, ölüm ve kötü prognoz açısından farklılık gösterilemedi ( $p > 0,05$ ).

#### **4.2.4.2. Eculizumab Tedavisi**

Elli sekiz STEC HÜS hastasının 14'ü (%24,1) atak döneminde plazma tedavisine ek olarak Ecu aldı. Eculizumab alanların K/E oranı 10/4 idi. Tanı anındaki ortalama yaş  $78,78 \pm 57,56$  (6-176) ay ve ortalama yatış süresi  $49,5 \pm 29,05$  (8-98) gündü. Tüm hastalara Ecu plazma tedavisinden sonra başlandı. Yatışta Ecu ortalama  $2,57 \pm 1,22$  (1-5) doz verildi.

Eculizumab alan 14 hastanın 10'u nörolojik tutulumu olması sebebi ile dördü infantil HÜS, hipokomplementemi varlığı, birden fazla ağır sistem tutulumu gibi

diğer sebeplerden eculizmaab aldı. Nörolojik tutulumu olan 10 hastanın dördünde beraberinde akciğer tutulumu vardı. Akciğer tutulumu olan dört hastanın üçünde DPH görüldü ve Ecu tedavisine rağmen öldü. İzole nörolojik tutulumu olup eculizmaab verilen hastalar Ecu'dan fayda gördü.

Eculizumab alan 14 hastanın hepsi anürik seyretti. Ortalama anüri süresi 14,64±13,53 (3-51) gündü.

Nörolojik tutulumu olan 25 STEC HÜS hastasının 10'una (%40) Ecu verildi. Nörolojik tutulumu olan ve Ecu verilen ve verilmeyen hastalar arasında mortalite açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p:0358).

Erken Ecu tedavisi alan 8 hastanın ikisi (%25), geç Ecu tedavisi alan altı hastanın hepsi (%100) uzun süreli kötü renal prognoz gösterdi. Eculizmaab tedavisi erken veya geç başlanan hastaların uzun süreli renal prognozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,010). Sekiz hasta Ecu'yu sekiz gün ve öncesinde almıştı. Bu hastaların biri Ecu sonrası sepsis, bir diğeri status epileptikus nedeniyle öldü. Kalan altı hastanın dördü sekelsiz izlenirken ikisi GFR normal, hafif proteinüri ile izlendi. Altı hasta Ecu'yu üç hafta ve sonrasında almıştı. Bu hastaların üçünde Ecu öncesi DPH başlamıştı ve buna bağlı komplikasyonlardan kaybedildi. Diğeri üç hastadan ikisine Ecu 46 ve 47. günlerde başlanmış olup Ecu başlanana kadar düzenli diyaliz ihtiyacı vardı. Her iki hastanın da Ecu sonrası diyaliz ihtiyacı ortadan kalktı. Diğeri hastaya ise 88. Günde Ecu verildi. Yatışının ikinci gününde ağır santral sinir sistemi tutulumu sebebi ile Ecu endikasyonu olmasına rağmen aile rızası alınamaması sebebi ile gecikti. Diyaliz endikasyonu 21. günde ortadan kalkan hastanın böbrek fonksiyon testleri bozuk seyretmesi sebebi ile 88. günde Ecu tedavisi verildi. Ancak üçüncü ayın sonunda verilen Ecu hastalığın seyrine olumlu katkı göstermedi.

Ecu alan hastaların diyaliz ihtiyacı 31,42±19,43 (5-71) gün idi. Eculizumab tedavisine 21 gün ve sonrasında başlanan hastaların diyaliz ihtiyacı 46,5±18,2 (21-71) gün iken sekiz günden daha erken Ecu tedavisi başlanan hastaların diyaliz ihtiyacı 20,1±11,1 (5-35) gün olup erken Ecu verilenlerde diyaliz ihtiyacının daha az olduğu görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,017).

Ecu tedavisi alan STEC HÜS hastalarının tedavi öncesi ve sonrası aynı süredeki anüri süresi, tedavi ihtiyacı ve biyokimyasal parametreler

karşılaştırıldığında eritrosit ve trombosit infüzyonunun, plazma değişim ihtiyacının, serum LDH ve beyaz küre düzeyinin ve anüri süresinin istatistiksel olarak azaldığını gösterdik ( $p<0,05$ ) (Tablo 93).

**Tablo 92. Ecu Öncesi ve Sonrası Tedavi ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması**

	<b>n</b>	<b>Ecu Öncesi</b>	<b>Ecu Sonrası</b>	<b>p*</b>
Anüri Süresi (gün)	14	2,64±0,92 (0-3)	1,28±1,43 (0-3)	<b>0,011</b>
Eritrosit İnfüzyonu	14	1,85±1,23 (0-3)	0,28±0,61 (0-2)	<b>0,004</b>
Trombosit İnfüzyonu	14	0,71±1,13 (0-3)	0	<b>0,041</b>
Plazma İnfüzyonu	14	2,21±1,31 (0-3)	2,21±1,31 (0-3)	1,000
Plazma Değişimi	14	1,85±1,46 (0-3)	0,64±1,27 (0-3)	<b>0,020</b>
Diyaliz İhtiyacı (gün)	14	2,64±0,92 (0-3)	2,28±1,20 (0-3)	0,180
Hemoglobin (g/dL)	14	7,52±1,81 (4,6-9,9)	7,07±1,53 (3,66-8,8)	0,106
Platelet (/mm <sup>3</sup> )	14	70721±49616 (12000-169000)	102328±98769 (12000-403000)	0,529
Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	14	11745±5588 (6500-26930)	9530±3783 (5030-20100)	<b>0,011</b>
LDH (U/L)	14	1264±920 (183-3149)	1073±745 (199-2401)	<b>0,016</b>
Kreatinin (mg/dL)	14	2,92±1,25 (0,59-5,41)	2,84±1,24 (0,54-4,66)	0,807

\*Wilcoxon Signed Ranks testi

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında toplam 430 kez hemodiyaliz, 121 kez periton diyalizi yapıldı. Otuz altı kez Ecu kullanıldı. Hemodiyaliz maliyeti 45.580 TL, periton diyalizinin toplam maliyeti 1,331 TL, eculizmab maliyeti 693.036 TL olup STEC HÜS hastaları için toplam diyaliz maliyeti Ecu'ya göre daha azdı.

Ciddi hastalık kriterlerini taşıyan ve Ecu verilen 12 hastada Ecu tedavisine başlanma süresi ile diyaliz ihtiyacı arasındaki ilişki incelendiğinde ciddi hastalık kriterlerini taşıyan ve eculizmab tedavisi sekiz günden önce verilen hastaların diyaliz ihtiyacı 23,6±10,2 (7-35) gün iken Ecu tedavisi 21 gün ve sonrasında başlanan hastaların diyaliz ihtiyacı 46,5±18,21 (21-71) gün idi. Erken Ecu başlanan ciddi hastaların diyaliz ihtiyacı anlamlı olarak daha az idi ( $p:0,045$ ).

Shiga toksin ilişkili HÜS olup Ecu verilen hastaların yatışı döneminde 10'unda (%71,4) hematolojik remisyon ve yedisinde (%50) renal remisyon sağlandı. Hematolojik remisyon ortalama 9,9±7,01 (4-23) günde, renal remisyon 31,43±23,6 (11-76) günde sağlandı.

Eculizumab alan hastaların beşi (%35,7) atak sırasında öldü. Bu hastaların dördü DPH, biri sepsis nedeniyle kaybedildi. Kalan dokuz hastanın üçü (%33,3) atak sonrası ortalama  $14,66 \pm 14,22$  (5-31) doz Ecu tedavisi aldı. İzleminde tüm hastalarda Ecu tedavisi kesildi ve hiç birinde nüks gözlenmedi.

Eculizumab tedavisi alıp yaşayan dokuz hasta ortalama  $29,27 \pm 19,01$  (2-50) ay takip edildi. Son kontrolde ortalama hemoglobin  $12,52 \pm 1,36$  (11,2-15,3) g/dL, trombosit sayısı  $313222 \pm 80543$  (220000-467000)/mm<sup>3</sup>, LDH düzeyi  $243,44 \pm 54,33$  (164-317) U/L idi. Son kontrolde GFR düzeyleri ortalama  $118,33 \pm 40,6$  (69-181) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> idi.

Uzun süreli izleminde bir hasta renal transplantasyona giden Evre 5 KBY, iki hasta Evre 2 KBY ile izlenirken üç hasta Evre 1 KBY ile takip edildi.

#### **4.2.4.3. Eculizumab ve Plazma Tedavisinin Karşılaştırılması**

Plazma tedavisi alan 57 hasta vardı. Bu hastaların 39'una plazma infüzyonuna ek olarak plazma değişimi yapıldı. Otuz dokuz hastanın onuna plazma değişimine ek olarak Ecu verildi. Toplam Ecu alan 14 hasta vardı. Bu hastaların dördü plazma infüzyonuna ek Ecu tedavisi alırken 10 hasta plazma infüzyon ve değişimine ek olarak Ecu tedavisi almıştı. On dört hasta sadece plazma infüzyonu aldı.

Sadece plazma tedavisi alan hastalar ve Ecu tedavisi alan hastalar toplam yatış süresi, toplam diyaliz gereksinimi, anüri süresi, ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz açısından Tablo 94'de karşılaştırıldı. Eculizumab alan hastalarda diyaliz gereksinim süresi, anüri süresi, ciddi hastalık ve ölüm oranı anlamlı derecede fazla bulundu.

**Tablo 93. STEC HÜS Hastalarında Sadece Plazma Tedavisi ve Ecu Tedavisinin Klinik, Ciddi Hastalık, Ölüm ve Prognoza Açısından Karşılaştırılması**

	<b>Ecu (n:14)</b>	<b>Sadece Plazma Tedavisi (n:43)</b>	<b>P*</b>
Toplam yatış süresi	49,5±29,05 (8-98)	31±14,1 (6-63)	0,054
Toplam diyaliz ihtiyacı	31,4±19,4 (5-71)	11,6±10,04 (0-34)	<b>&lt;0,001</b>
Anüri süresi	14,64±13,5 (3-51)	4,79±7,7 (0-25)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Ecu (n:14)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:43)</b>	<b>p**</b>
Ciddi hastalık	12 (85,7)	16 (37,2)	<b>0,004**</b>
Ciddi olmayan hastalık	2 (14,3)	27 (62,8)	
	<b>Ecu (n:14)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:43)</b>	<b>p***</b>
Ölüm	5 (35,7)	4 (9,3)	<b>0,032</b>
Sağkalım	9 (64,3)	39 (90,7)	
	<b>Ecu (n:14)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:38)</b>	<b>P**</b>
Kötü prognoz	11 (78,6)	17 (44,7)	
İyi prognoz	3 (21,4)	21 (55,3)	0,063

\*Mann Whitney U testi \*\* Ki kare testi \*\*\* Fisher's Exact Testi

#### **4.2.4.4. Ciddi Hastalık Kriterlerini Taşıyan Hastaların Ecu ve Plazma Tedavilerinin Karşılaştırması**

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında ciddi hastalık kriterlerine uygun olan 28 hasta vardı. Bunların tümü plazma infüzyonu alırken, üç hasta sadece Ecu, dokuz hasta Ecu ve plazma değişimi, 11 hasta sadece plazma değişimi, beş hasta sadece plazma infüzyonu aldı.

Ciddiyet kriterlerine uygun olup sadece plazma tedavisi alan hastalarla Ecu alan hastalar karşılaştırıldı. Buna göre her iki tedavi arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 95).

**Tablo 94. Ciddi Hastalarda Ecu veya Sadece Plazma Tedavisinin Klinik, Ölüm ve Prognosa Etkisi**

	<b>Ecu (n:12)</b>	<b>Plazma Tedavisi (n:16)</b>	<b>p*</b>
Toplam yatış süresi	54±28,9 (8-98)	35,7±15,7 (6-63)	0,078
Toplam diyaliz ihtiyacı	35,08±15,7 (7-71)	20,06±8,7 (4-34)	<b>0,020</b>
Anüri süresi	16,08±14,1 (3-51)	12±8,7 (0-25)	0,658
Ölüm	5 (41,7)	4 (25)	0,432
Sağkalım	7 (58,3)	12 (75)	
	<b>Ecu (n:12) (%)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:15) (%)</b>	<b>p**</b>
Kötü prognoz	10 (%83,3)	8 (53,3)	0,217
İyi prognoz	2 (% 16,7)	7 (46,7)	

\*Mann Whitney U testi \*\*Fisher's Exact Testi

Ciddi kriterlerini karşılayıp plazma tedavisi alan 16 hasta ve erken Ecu tedavisi alan altı hasta Tablo 96'da karşılaştırıldı. Buna göre toplam yatış süreleri, diyaliz gereksinim süresi, ölüm ve kötü prognoz açısından istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 95. Ciddi Hastalarda Erken Ecu veya Sadece Plazma Tedavisinin Ölüm ve Prognosa Etkisi**

	<b>Erken Ecu (n:6)</b>	<b>Plazma Tedavisi (n:16)</b>	<b>p*</b>
Toplam yatış süresi	38,5±25,3 (8-78)	35,7±15,7 (6-63)	0,825
Toplam diyaliz ihtiyacı	23,6±10,23 (7-35)	20,06±8,7 (4-34)	0,395
Anüri süresi	12,5±7,2 (5-24)	12±8,7 (0-25)	0,796
Ölüm	2 (33,3)	4 (25)	1,000
Sağkalım	4 (66,7)	12 (75)	
	<b>Ecu (n:6) (%)</b>	<b>Plazma tedavisi (n:15) (%)</b>	<b>p**</b>
Kötü prognoz	4 (66,7)	8 (53,3)	0,659
İyi prognoz	2 (33,3)	7 (46,7)	

\*Mann Whitney U testi \*\*Fisher's Exact Testi

Ciddi hastalık kriterlerine uygun olup plazma değişimi yapılan 11 hasta ile Ecu verilen 12 hasta karşılaştırıldı. Bu hastaların toplam yatış süreleri, anüri süresi, ölüm ve kötü prognoz ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak diyaliz gereksinim süresi Ecu verilen hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 97).

**Tablo 96. Ciddi Hastalarda Ecu Tedavisi veya Sadece PE Yapmanın Ölüm ve Prognoza Etkisi**

	<b>Ecu (n:12)</b>	<b>Sadece PE (n:11)</b>	<b>p*</b>
Toplam yatış süresi (gün)	54±28,9 (8-98)	36,09±16,5 (6-63)	0,116
Diyaliz gereksinim süresi (gün)	35,08±18,45 (7-71)	20,18±9,63 (4-34)	<b>0,042</b>
Anüri süresi (gün)	16,08±14,1 (3-51)	13,72±8,76 (0-25)	0,951
Ölüm	5 (41,7)	4 (36,4)	1,000
Sağkalım	7 (58,3)	7 (63,6)	
	<b>Ecu (n:12) (%)</b>	<b>Sadece PE (n:10) (%)</b>	
Kötü prognoz	10 (%83,3)	5 (%50)	0,172**
İyi prognoz	2 (%16,7)	5 (%50)	

\*Mann Whitney U testi \*\*Fisher's Exact Testi

Ciddi hastalık kriterlerine uygun olup plazma değişimi yapılan 11 hasta ile erken Ecu verilen altı hasta karşılaştırıldı. Bu hastaların diyaliz ihtiyacı, toplam yatış süresi, anüri süresi, ölüm ve kötü prognoz arasında farklılık yoktu (Tablo 98).

**Tablo 97. Ciddi Hastalarda Erken Ecu Tedavisi veya Sadece PE Yapmanın Ölüm ve Prognoza Etkisi**

	<b>Erken Ecu (n:6) (%)</b>	<b>Sadece PE (n:11) (%)</b>	<b>p*</b>
Toplam yatış süresi (gün)	38,5±25,3 (8-78)	36,09±16,5 (6-63)	0,880
Diyaliz gereksinim süresi (gün)	23,6±10,23 (7-35)	20,18±9,63 (4-34)	0,450
Anüri süresi (gün)	12,5±7,2 (5-24)	13,72±8,76 (0-25)	0,800
Ölüm	2 (33,3)	4 (36,4)	1,000**
Sağkalım	4 (66,7)	7 (63,6)	
	<b>Ecu (n:6) (%)</b>	<b>Sadece PE (n:10)</b>	<b>p**</b>
Kötü prognoz	4 (66,7)	5 (%50)	0,633
İyi prognoz	2 (33,3)	5 (%50)	

\*Mann Whitney U testi \*\*Fisher's Exact Testi

### 4.3. Atipik HÜS Tanısı Alan Hastaların Analizi

Çalışmamızda dört (%66,6) kadın, iki (%33,4) erkek olmak üzere altı (%9,4) hastada yedi aHÜS atağı gözlemlendi. Hastaların ilk başvuruda ortalama yaşı 30,28±18,72 (11-55) ay idi. Ortalama yatış süreleri 35,8±11 (21-54) idi. Akraba

evliliği iki (%28,5) hastada vardı. Sadece bir hastada HÜS atağı tekrarladı. Bu olgunun ilk atağında dışkıda STEC pozitif idi. Bu olgunun her iki aHÜS atağı dönemindeki klinik ve laboratuvar bulguları ayrı ataklar olarak incelendi.

Atak döneminde ishal dört (%57,1), kanlı ishal üç (%42,9), ateş beş (%71,4), kusma dört (%57,1), karın ağrısı iki (%28,6) hastada vardı. Ataklardan ikisinde ishal, kusma, karın ağrısı veya kramp gibi GİS ile ilişkili hiçbir semptom yoktu. İki (%28,6) hastada başvuruda solunum yolu enfeksiyonu vardı. Üç hastanın başvurudan önce en az bir çeşit antibiyotik kullandığı biliniyordu. Başvuru anında dört (%57,1) hastada anüri vardı.

Atak döneminde MAHA, trombositopeni ve kreatinin yüksekliği sırasıyla yedi (%100), beş (%71,4) ve yedi (%100) hastada mevcuttu. İki hasta başvuru sırasında normal trombosit düzeyine sahipti. Bu hastaların birinde izlemi sırasında trombositopeni gelişti. Trombositopenisi olmayan hastanın ise böbrek biyopsisinde TMA bulguları gösterildi. Başvurudaki LDH düzeyi tüm hastalarda yüksekti ve taburculukta azalmakla birlikte normal düzeye gelmedi. Başvuruda C3 düzeyi altı (%85,7) atakta düşüktü.

Hastalardan altısı Shiga toksin açısından tetkik edildi. Shiga toksin tetkiki yapılmayan hastada ishal yoktu. Bir aHÜS hastası ilk başvurusunda Stx1 ve Stx2 saptanması sebebi ile STEC HÜS olarak değerlendirilmişti. İzleminin birinci yılında hastalığın tekrar etmesi sebebi ile aHÜS katerogisine alınmıştı. Bu hastada DGKE geninin 5. ekzonunda homozigot c.1009C>T mutasyonu, anne, baba ve kardeşinde ise aynı gende heterozigot c.1009C>T mutasyonu tespit edildi.

Dört (%57,1) hastanın idrar çıkım miktarı azalmış olup dördü de anürik sınırlarda idi. İki hasta ortalama  $25 \pm 7,07$  (20-30) gün anürik seyrederek kaybedildi.

Başvuruda, taburculukta ve son kontrolde bakılan ortalama GFR düzeyleri sırasıyla  $46,2 \pm 42,4$  (0-99),  $119 \pm 96,5$  (18-275),  $193 \pm 95,7$  (89-347) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> idi. Başvuruda altı (%85,7) hastanın GFR düzeyi düşük bulundu. Sadece bir hastanın başvuruda GFR düzeyi normaldi. Atak döneminde iki (%28,6) hasta öldü.

Taburcu edilen beş hastanın üçünde (%61,4) taburculuk sırasında GFR düzeyi normale dönmüştü. Diğer iki hastanın taburculuk sırasında GFR düzeyi 18 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ve 76 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> idi. Taburcu edilen beş hasta ortalama



19,8±13,79 (2-32) ay takip edildi. Bir hasta Evre 1 KBY, bir hasta Evre 2 KBY ile izlenmektedir.

Böbrek dışı tutulum dört (%57,1) hastada görüldü. Nörolojik tutulum üç (%42,9), akciğer tutulumu iki (%28,6) hastada vardı. Hiç birinde pankreatit görülmedi. Bir hastada akciğer ve nörolojik tutulum birlikteliği vardı.

Nörolojik tutulum iki hastada başvuru anında olup diğer hastada yatışının ikinci günü görüldü. Üç hastaya da kranial görüntüleme yapıldı. İki normal olup birinde ventrikül genişliği saptandı. Nörolojik tutulumu olan hastalar ciddi seyrederken izlemi sırasında biri öldü. Uzun süreli izlemi yapılan iki hastanın biri Evre 2 KBY ile izlenirken diğer hasta sekelsiz izlendi. Akciğer tutulumu olan hastaların ikisinde de ağır pulmoner hemorajisi olup akciğer tutulumu olduktan sonraki üç ve yedinci günde öldüler.

Atak döneminde tüm hastalara plazma infüzyonu yapıldı. Toplam dört hasta Ecu tedavisi alırken, ikişer hasta plazma değişimi ve sadece plazma infüzyonu aldı. Plazma değişimi yapılan bu hastalardan birine aynı zamanda Ecu tedavisi de verilmişti.

Eculizumab tedavisi alan hastaların ortalama yaş oranı 33,5±15,75 (18-49) ay idi. K/E oranı 3/1 idi. Ortalama yatış süresi 35,5±13,9 (21-54) gündü. Yatışta Ecu ortalama 11,5±16,38 (2-36) günde, ortalama 3,75±2,06 (2-6) doz verildi. Birinde uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğu, diğerinde ağır C3 düşüklüğü olduğu için iki hastaya iki yıl boyunca ortalama 32 doz Ecu verildi. İzlemde Ecu alan tüm hastaların tedavisi kesildi. Relaps görülmedi.

Atak döneminde diyaliz ihtiyacı beş (%71,4) hastada, ortalama 22,2±13,6 (9-42) gün idi. İki (%28,6) hastaya periton diyalizi, üç (%42,9) hastaya hemodiyaliz uygulandı. Atipik HÜS hastalarında yatışta toplam 13 kez hemodiyaliz, 71 kez periton diyalizi yapılmış olup 15 kez Ecu kullanılmıştır. Hemodiyaliz maliyeti 1.378 TL, periton diyalizinin maliyeti 781 TL, Ecu maliyeti 288,765 TL idi. Toplam diyaliz maliyetinin Ecu'ya göre daha az olduğu görüldü.

#### 4.4. Atipik HÜS ve STEC HÜS Hastalarının Karşılaştırılması

Atipik HÜS ve STEC HÜS hastalarının atak dönemindeki başvurudaki ve patolojik laboratuvar düzeyleri karşılaştırıldı. Buna göre her iki grup arasında başvurudaki ve patolojik laboratuvar düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo99).

**Tablo 98. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması**

	<b>STEC HÜS (n:58)</b>	<b>aHÜS (n:7)</b>	<b>P*</b>
Başvuruda Hb (g/dL)	9,29±1,96 (4,4-13,2)	8,55±2,20 (5,2-11,1)	0,440
Başvuruda Plt (/mm <sup>3</sup> )	58306±26763 (10000-141000)	105000±88340 (39000-250000)	0,300
Başvuruda BK (/mm <sup>3</sup> )	13463±5662 (4500-28100)	17607±11071 (4100-35500)	0,472
Başvuruda Cr (mg/dL)	3,05±2,13 (0,47-8,49)	1,96±1,96 (0,47-5,65)	0,097
Başvuruda LDH (U/L)	2181±1239 (31-7015)	1863±832 (1106-3304)	0,540
Min Hb (g/dL)	5,54±1,11 (2-9)	5,45±0,78 (4,8-7,1)	0,604
Min Plt (/mm <sup>3</sup> )	37553±21555 (4000-109000)	63000±64293 (25000-204000)	0,335
Max BK (/mm <sup>3</sup> )	19143±8846 (7800-48500)	27475±18724 (12100-65800)	0,253
Max Cr (mg/dL)	4,89±2,51 (0,58-8,63)	3,05±2,13 (0,72-6,22)	0,054
Max LDH (U/L)	2601±1390 (593-7740)	2434±887 (1360-3830)	0,906

\*Mann Whitney U test

Atipik HÜS hastalarında hipokomplementemi varlığı STEC HÜS hastalarına göre anlamlı derecede fazla idi (Tablo 100).

**Tablo 99. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının C3 Düşüklüğü Açısından Karşılaştırması**

	<b>STEC HÜS n:56</b>	<b>aHÜS n:7</b>	<b>p*</b>
Hipokomplementemik olan	21 (37,5)	6 (85,7)	<b>0,036</b>
Hipokomplementemik olmayan	35 (62,5)	1 (14,3)	

\*Fisher's Exact testi

Atipik HÜS hastalarında C3 düzeyi STEC HÜS hastalarına göre anlamlı derecede düşük idi (Tablo 101).

**Tablo 100. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının C3 Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	<b>STEC HÜS n:56</b>	<b>aHÜS n:7</b>	<b>p*</b>
C3 düzeyi	98,68±24,56 (57,5-157)	71,51±24,46 (22-102)	<b>0,017</b>

\*Man Withney U testi

Atipik HÜS görülme yaşının STEC HÜS'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu (p:0,032) (Tablo 102).

**Tablo 101. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının Yaşa Göre Karşılaştırması**

	<b>STEC HÜS</b>	<b>aHÜS</b>	<b>p*</b>
Başlangıç yaşı (ay)	84,13±59,68 (6-201)	30,28±18,72 (11-55)	<b>0,032</b>

\*Fisher's Exact testi

Atipik HÜS ve STEC HÜS hastalarının cinsiyet durumuna göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık gösterilemedi (Tablo 103).

**Tablo 102. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının Cinsiyet Açısından Karşılaştırması**

	<b>STEC HÜS n:58</b>	<b>aHÜS n:7</b>	<b>p*</b>
Kız (%)	32 (55,2)	4 (57,1)	1,000
Erkek (%)	26 (44,8)	3 (42,9)	

\*Fisher's Exact testi

Shiga toksin ilişkili HÜS tanılı 58 hastanın tamamında GİS ile ilişkili semptom görülürken yedi aHÜS atağının ikisinde GİS semptomu yoktu. Gastrointestinal sistem semptomunun olmaması aHÜS açısından anlamlı bulundu (p:0,010) (Tablo 104).

**Tablo 103. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının GİS Semptomu Varlığı Açısından Karşılaştırması**

	<b>STEC HÜS n:58</b>	<b>aHÜS n:7</b>	<b>p*</b>
GİS semptomu olan (%)	58 (100)	5 (71,4)	<b>0,010</b>
GİS semptomu olmayan (%)	0 (0)	2 (28,6)	

\*Fisher's Exact testi

Atipik HÜS ve STEC HÜS hastaları arasında anüri (%53,4 ve %57,1), oligüri varlığı (%17 ve %0) ve süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p:1,000 ve p:0,578).

Atipik HÜS ve STEC HÜS hastaları ciddiyet, ölüm ve kötü prognoz açısından karşılaştırıldı. Her iki grup arasında anlamlı farklılık gösterilemedi (Tablo 105).

**Tablo 104. STEC HÜS ve aHÜS Hastalarının Ciddi Hastalık, Ölüm ve Kötü Prognoz Açısından Karşılaştırılması**

	<b>n</b>	<b>STEC HÜS</b>	<b>aHÜS</b>	<b>p*</b>
Ciddi hastalık	32	28 (48,3)	4 (57,1)	0,708
Ciddi olmayan hastalık	33	30 (51,7)	3 (42,9)	
Ölüm	11	9 (15,5)	2 (28,6)	0,338
Sağkalım	54	49 (84,5)	5 (71,4)	
Kötü prognoz	32	28 (52,8)	4 (57,1)	1,000
İyi prognoz	28	25 (47,2)	3 (42,9)	

\*Fisher's Exact testi

#### **4.5. İnfantil HÜS Tanılı Hastaların Analizi**

İnfantil HÜS tanısı alan 20 (%30,8) hasta vardı. İnfantil HÜS'lerin %40'ı (8/20) bir yaş altında idi. İnfantil HÜS olgularının %20'si (4/20) aHÜS, %80'i (16/20) STEC HÜS idi. Hipokomplementemi oranı %70 idi. Başvuruda 18 (%90) hastada ishal, yedi (%35) hastada solunum yolu enfeksiyonu vardı. Atak sırasında oligüri ve anüri sırasıyla yedi (%35) ve 12 (%60) hastada vardı. Böbrek dışı tutulum altı (%30) hastada görüldü. Atak sırasında tüm hastalar plazma tedavisi alırken altı hastaya Ecu tedavisi verildi. Üç hasta atak sırasında öldü. İzlemde 14 olgu kontrole geldi. Ortalama izlem süresi 22,18±15,81 (2-43) ay idi. Altı (%42,9) hastada hafif,

bir (%7,1) hastada ağır proteinürinin eşlik ettiği Evre 1 KBY ile takip edildi. İnfantil HÜS hastalarının hiç birinde izlemde hipertansiyon gelişmedi.

İnfantil HÜS hastaları ile diğer hastaları ciddi hastalık, ölüm ve prognoz açısından karşılaştırdığımızda her iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Bir hastada atak tekrarladı.

#### 4.6. Renal Fonksiyonel Rezerv Testi Analizi

Atak sonrası bazal serum kreatinin seviyeleri normal olan olgulardan 29'una izleminin ortalama  $21,28\pm 9,11$  (7-32) ayında RFR testi yapıldı. Test yapılan 29 olgunun 11'inde normal renal rezerv, altı olguda renal rezervin olmadığını, sekiz hastanın bazal hiperfiltrasyonu, dört hastanın bazal GFR'nin düşük olduğunu gözlemledik. Bazal hiperfiltrasyonu ve GFR'si düşük KBY hastaları değerlendirmeye alınmadı. Değerlendirmeye aldığımız 17 hastanın altısı (%35,3) negatif RFR, 11'i (%64,7) pozitif RFR gösterdi. Hastaların RFR test sonuçları Tablo 106'da gösterilmiştir.

Tablo 105. Tüm RFR Test Sonuçları ve Proteinüri

n	Mikro albuminüri (mg/g)	Bazal GFR	1. st GFR	2. st GFR	3. st GFR	4. st GFR	Pik GFR	Fark GFR	%GFR Artışı
1/1	53	91	80	112	170	157	170	79	87
2/1	164	90	78	144	148	218	218	128	142
3/1	294	96	62	138	135	129	138	42	44
4/1	95	105	109	120	152	148	152	47	44
5/1	43	148	120	138	302	297	302	154	105
6/1	33	134	90	131	173	144	173	39	29
7/1	38	124	126	80	197	174	197	73	59
8/1	22	129	88	138	165	209	209	80	63
9/1	31	126	178	158	169	327	327	201	160
10/1	190	133	93	149	145	260	260	127	96
11/1	14	145	127	182	212	232	232	87	60
12/2	43	122	97	102	135	124	135	13	10
13/2	304	114	76	52	71	117	117	3	3
14/2	84	145	149	150	154	169	169	24	17
15/2	71	143	107	121	157	106	157	16	11
16/2	56	127	121	138	120	144	144	17	13
17/2	69	119	92	122	121	128	128	9	8

Bu hastaların ortalama bazal GFR düzeyi 122,84±18,58 (90-148) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 1. saat ortalama GFR düzeyi 105,38±29,16 (62-178) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 2. saat ortalama GFR düzeyi 127,94±30,1 (52-182) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 3. saat ortalama GFR düzeyi 160,29± 48,31 (71-302) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 4. saat ortalama GFR düzeyi 181,31±65,51 (106-327) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> idi. Fark GFR artışı %55,87±47,9 (3-160) idi.

Normal renal rezervli 11 olgu ile renal rezervesiz altı olgunun sonuçları Tablo 107'de görülmektedir.

**Tablo 106. RFR testi Pozitif ve Negatif Olan Hastaların Karşılaştırılması**

	<b>RFR (-) (n:6)</b>	<b>RFR (+) (n:11)</b>	<b>P*</b>
Bazal GFR (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	128,2±13 (114-145)	119±21 (90-148)	0,725
Pik GFR (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	141,5±19,1 (117-169)	216±60,4 (138-327)	<b>0,005</b>
Fark GFR artışı	13,68±7,23 (3,2-24,4)	96,1±51,2 (39-201)	<b>0,001</b>
%GFR	10,35±4,83 (3-17)	80,7±41,8 (29-160)	<b>0,001</b>
Mikroalbuminüri (gr/gr)	104,44±18,22 (43-304)	89,04±89 (14-294)	0,269
Yaş (ay)	80±68,96 (9-186)	76,6±54,24 (10-151)	0,763
Min platelet (/mm <sup>3</sup> )	48000±19266 (22000-75000)	46110±32255 (20100-109000)	0,338
Max PNL(/mm <sup>3</sup> )	21016±13573 (9700-46900)	14423±4014 (9280-23800)	0,481
Max LDH (U/L)	2871±653 (2140-3725)	2392±1092 (795-4006)	0,396
Max cr (mg/dL)	4,45±2,52 (0,69-8,49)	5,42±2,49 (0,58-8,45)	0,688
C3 düşük	4/5 (%80)	4/11 (%36,4)	0,282**
Nörolojik tutulum	3/6 (%50)	4/11 (%57,1)	0,644**
Akciğer tutulum	2/6 (%33,3)	-	0,110**
Diyaliz süresi (gün)	8±6,03 (0-17)	8,27±7,01 (0-24)	0,920
Anüri Süresi (gün)	5,33±6,02 (0-12)	3,45±5,73 (0-18)	0,430

\*Man Withney U testi \*\*Fisher's Exact testi

Renal fonksiyonel rezervi olan ve olmayan hastaların bazal GFR değerleri ile pik GFR değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. RFR (+) olanların bazal GFR ortalaması (119±21 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ile pik GFR ortalaması (216,5±60,4 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ve aynı şekilde RFR (-) olanların bazal GFR ortalaması (128,2±13 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ile pik GFR ortalaması (141,5±19 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) karşılaştırıldığında, pik GFR düzeylerinde istatistiksel olarak artış gözlemlendi. Her iki gruptaki maksimum %GFR ve fark GFR artışları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu (p:0.001). Renal fonksiyonel rezerv testi pozitif olan hastaların mikroalbuminüri, yaş ve anüri süresinin daha yüksek olduğunu gösterdik ancak istatistiksel anlamlılık saptamadık.

Hastaların mikroalbuminüri düzeyi ile bazal GFR ve RFR arasında negatif yönde bir ilişki olmakla birlikte anlamlı korelasyon gösterilemedi (Tablo 108).

**Tablo 107. Mikroalbuminüri ile Bazal GFR ve RFR Arasındaki Korelasyon**

	<b>N</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	<b>p*</b>
Bazal GFR	17	-,433	0,083
RFR	17	-,250	0,333

\*Spearman korelasyon analizi

Çalışmamızda RFR testi uyguladığımız hastaların %41,7'sinde akut dönemde anüri olup ortalama anüri süresi 4,11±5,72 (0-18) gün idi. Anüri süresi ile RFR yüzdesi arasında korelasyona bakıldığında negatif yönde ilişki olduğu ancak istatistiksel anlamlılık olmadığını tespit ettik.

**Tablo 108. Anüri Süresi ile RFR Yüzdesi Arasındaki Korelasyon**

	<b>N</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	<b>p*</b>
RFR	17	-,406	0,106

\*Spearman korelasyon analizi

#### **4.7. Mangan Düzeyi Analizi**

Çalışmamızda 14 HÜS hastasının başvuru sırasında ve 28 sağlam çocuğun herhangi bir zamanda kan örnekleri alınarak Mn seviyesi bakıldı. Kontrol grubundaki

tüm hastaların serum kreatinin ve kreatinin klerensi normal aralıkta idi. Tablo 110'da kontrol ve hasta grubunun özellikleri ile Mn seviyesi gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık yoktu. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kreatinin, GFR ve Mn düzeyleri anlamlı derecede farklılık gösterdi.

**Tablo 109. Kontrol ve Hasta Grubunun Özellikleri**

	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>Hasta Grubu</b>	<b>p</b>
Olgu sayısı	28	14	
Yaş	70,67±48,83 (6-168)	58,21±56,70 (6-150)	0,196
Cinsiyet (K/E)	15/13	7/7	1,000
Kreatinin	0,38±0,14 (0,18-0,86)	2,24±2,04 (0,5-8,43)	<b>&lt;0,001</b>
GFR	178,5±51,3 (105-308)	39,61±22,18 (10-90)	<b>&lt;0,001</b>
Mn düzeyi	0,21±0,35 (0-1,47)	0,96±1,51 (0-4,66)	<b>0,036</b>

Ayrıca hasta grubunda Spearman Korelasyon Analizi ile Mn seviyesinin kreatinin ve GFR düzeyi arasındaki korelasyon ilişkisi Tablo 111'de gösterilmiştir. Buna göre hasta grubunda kreatinin arttıkça ve GFR düzeyi azaldıkça Mn seviyesinin arttığı gösterildi.

**Tablo 110. Serum Mn Düzeyi ile Kreatinin ve GFR Düzeyi Arasındaki Korelasyon**

	<b>N</b>	<b>Mn Korelasyon Katsayısı</b>	<b>p</b>
Kreatinin	14	,770	<b>0,001</b>
GFR düzeyi	14	-,628	<b>0,016</b>

\*Spearman korelasyon analizi

Mangan düzeyi ile nörolojik tutulum arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Mn düzeyi ölçülmüş olan 14 hastadan beşinde nörolojik tutulum vardı. İki hastada JTK ve HÜS ile uyumlu MR bulgusu, bir hastada JTK, bir hastada geçici parestezi ve bir hastada şiddetli baş ağrısı mevcuttu. Nörolojik tutulumu olan HÜS hastalarının Mn düzeyi nörolojik tutulumu olmayan ve kontrol grubunun 10 katından daha yüksekti. Çalışmamızda STEC HÜS hastalarda Mn düzeyi yüksekliğinin nörolojik tutulumla doğrudan ilişkili olduğunu gösterdik (Tablo 112).



**Tablo 111. Mangan Düzeyi ile Nörolojik Tutulum İlişkisi**

	<b>n</b>	<b>HÜS+ /Nörolojik +</b>	<b>n</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p *</b>
Mangan	5	2,28±1,99	28	0,21±0,35	<b>0,022</b>
Mangan	5	<b>HÜS+ /Nörolojik +</b> 2,28±1,99	9	<b>HÜS+ /Nörolojik -</b> 0,23±1,69	0,060
Mangan	9	<b>HÜS+ /Nörolojik -</b> 0,23±1,69	28	<b>Kontrol</b> 0,21±0,35	0,286

\*Man Withney U testi

**Tablo 112. Mangan Düzeyi Bakılan Hastaların Mangan Düzeyi, Nörolojik Tutulum ve Kranial Görüntüleme Sonuçları**

	<b>Mangan</b>	<b>Nörolojik Tutulum Tipi</b>	<b>MR Görüntüleme Bulgusu</b>
1. Hasta ÖA	4,66	JTK	Periventriküler sinyal artışı
2. Hasta SK	3,66	Sol kolda parestezi	Normal
3. Hasta BK	2,59	JTK	Normal
4. Hasta YST	0,54	JTK	Periventriküler sinyal artışı
5. Hasta HK	0	Ciddi baş ağrısı	Normal
6. Hasta MS	0,46	Yok	
7. Hasta MGI	0,40	Yok	
8. Hasta MFK	0,37	Yok	
9. Hasta MK	0,33	Yok	
10. Hasta AY	0,25	Yok	
11. Hasta YMT	0,19	Yok	
12. Hasta MT	0,12	Yok	
13. Hasta CS	0	Yok	
14. Hasta ÖBŞ	0	Yok	

## 5. TARTIŞMA

Hemolitik üremik sendrom, akut dönemde ölümcül olabilmesi yanında uzun süreli izlemlerinde kronik böbrek hasarı, kalıcı proteinüri ve hipertansiyona sebep olabilmesi nedeniyle önemli bir hastalıktır. Son yıllarda bölgemizde önemli bir artış göstermiştir. Bu çalışma hastanemize başvuran HÜS hastalarının retrospektif ve prospektif olarak analiz edildiği, Mn ve HÜS ilişkisinin değerlendirildiği ilk geniş kapsamlı çalışmadır.

Literatürde kadın ve erkeklerde HÜS görülme sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Zhao ve arkadaşlarının (362) yaptığı çalışmasında tüm hastaların %39,1'i, D + HÜS hastalarının %40'ı, aHÜS hastalarının %38,5'i kadındı. Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında kadın oranı Bitzan ve arkadaşlarının (363) çalışmasında %46,9'i, Gerber ve arkadaşlarının (75) çalışmasında %51,8, Renaund ve arkadaşlarının (364) çalışmasında %54,8 olup cinsiyet farklılığı gösterilmemiştir. Ülkemizde Beşbaş ve arkadaşlarının (365) yaptığı aHÜS çalışmasında kadın oranı %57,2 idi. Çalışmamızda tüm hastalardaki kadın oranı %56,2, STEC HÜS hastalarında %55,2, aHÜS hastalarında %66,6 olup anlamlı bir cinsiyet farkı yoktu.

Elliot ve arkadaşlarının (36) yaptığı çalışmada STEC HÜS oranı %86, aHÜS oranı %14 olarak bulundu. Bitzan ve arkadaşları (363) STEC HÜS ve aHÜS oranını sırası ile %92 ve %8 olarak gösterdi. Fitzpatrick ve arkadaşlarının (366) 1968-1991 yılları arasında yaptığı çalışmada aHÜS oranı %11,7 olarak rapor edildi. Siegler ve arkadaşlarının (367) 1970-1993 yılları arasında yaptığı çalışmada aHÜS oranı %9,5 idi. Çalışmamızda hastanemize başvuran olguların %89,2'si STEC HÜS, %10,8'ü aHÜS olup bu oran literatür ile uyumlu idi.

Ülkemizde 2011 yılından itibaren HÜS vaka sayısında artış olduğu gözlenmiş ve yerel salgınlar yaşanmaya başlamıştır. Ekinci ve arkadaşlarının (368) Doğu Marmara Bölgesi'nde yaptığı çalışmada 2011 yılında HÜS sıklığındaki artışı göstermiştir. Çalışmamızda 2012 ve 2013 yıllarında HÜS vakalarının sayı olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Trabzon'dan 2012 yılında, Artvin'in Borçka ilçesinden 2013 yılında başvuran hasta sayısının fazlalığı lokal salgınlar olarak değerlendirilmiştir. Bu durum İl Halk Sağlığı Müdürlüğüne bildirilerek başta su olmak üzere olası kaynaklar taranmış ancak salgın kaynağı saptanamamıştır. Bu

yıllar da yerel ve bölgesel bilgilendirme ve eğitim programları düzenlenmiştir. Takip eden yıllarda hasta sayısının belirgin azalmasına rağmen 2011 ve öncesine göre tanı sıklığının artmış olması, artmış farkındalık ile de açıklanabilir.

Geçmiş çalışmalarda (10, 36, 367) STEC HÜS'ün yaz aylarında pik yaptığı gösterilmiştir. Decludt ve arkadaşlarının (369) yaptığı çalışmada HÜS'ün Haziran ve Eylül arasında sıklığının arttığı gösterilmiştir. Tarr ve arkadaşlarının (370) 1971-1980 yılları arası yaptığı çalışmada sıklıkla geç yaz ve sonbahar döneminde görüldüğü raporlanmıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak geç yaz ve sonbahar mevsimlerinde ağırlıklı görülen mevsimsel bir dağılım gösterildi. Tüm hasta grubumuzda Temmuz-Ekim aylarında HÜS görülme oranı %70,8 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu oran STEC HÜS'te %72,5'a yükselmekteydi.

Kurban bayramı sonrasında HÜS sıklığında artış yaşandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (371, 372). Çalışmamız süresince kurban bayramı ile STEC HÜS sıklığı arasındaki ilişkiye baktığımızda, kurban bayramı tarihleri Eylül-Ekim aylarına denk geldiği halde hastalarımızın çoğunluğunun bu dönemden önce tanı aldığını gördük. Kurban bayramı sonrası STEC HÜS olgularında olası bir artış saptamadık.

Akraba evliliği oranı Türkiye genelinde 2006 yılında %22, 2011 yılında %21 iken Doğu karadeniz bölgesinde 2006 yılında %30, 2011 yılında %26 olarak raporlanmıştır (373). Türkiye'de akraba evliliği gelişmiş ülkelere göre yüksek olup yıllar içinde azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda akraba evliliği tüm hasta grubunda %18,5, STEC HÜS grubunda %13,8 olup bu oranlar 5 ve 10 yıl önceki genel ve bölgesel evlilik oranına göre düşük bulunmuştur. Ülkemizde son yıllarda yapılan başka çalışmalarda da akraba evliliği oranı düşük tespit edilmiş olup çalışmamızda STEC HÜS hastalarında saptanan bu farkın muhtemel sebepleri; geçmiş yıllara ait verilerin geniş aileden çekirdek aileye geçişten önceki dönemleri yansıtması ve eğitim düzeylerine bağlı olduğu düşünüldü (374). Ayrıca örneklem seçiminin 3. basamak sağlık kurumuna müracaat eden hastalardan oluşması da bu farklılığa katkıda bulunmuş olabilir. Genetik geçiş STEC HÜS'te şimdikiye denk bildirilmemiştir. Çoğunluğunun otozomal resesif kalıtıldığı gösterilen aHÜS grubunda akraba evliliğinin daha yaygın olması beklenmektedir. Ülkemizde Beşbaş

ve arkadaşlarının (365) yaptığı aHÜS çalışmasında akraba evliliği oranı %28,8 idi. Bizim çalışmamızda aHÜS grubunda akraba evliliği oranı %28,6 olup bu oran Türkiye aHÜS çalışması ve Türkiye akraba evliliği oranı ile uyumlu idi.

Sporadik STEC HÜS vakalarının sıklıkla beş yaş altında görüldüğü bilinmektedir. Geçmiş çalışmalara bakıldığında ortalama yaşın 13 -75,6 ay arasında değiştiği gösterilmiştir (36, 75, 102, 363, 369). Ancak salgın sırasında HÜS vakalarının daha yüksek yaş ortalamasına sahip olduğu bildirilmiştir. Bell ve arkadaşlarının (375) salgın sırasında yapılan çalışmasında ortanca yaş 6 (0-15) yıl, Loos ve arkadaşlarının (376) 2012 yılında Almanya'daki O104 H4 salgını sırasında yaptıkları çalışmada ortanca yaş 11,5 yıl, Ekinci ve arkadaşlarının (368) çalışmasında ortalama yaş  $7,3\pm 4,31$  yıl olarak daha yüksek saptanmıştır. Elliot ve arkadaşları (36) da yaptıkları çalışmada yaş ortancası sporadik vakalarda 30 (18-57) ay, salgın hastalarında 63 (34-99) ay olup, salgın vakalarının daha yüksek yaşa sahip olduğu bulmuştur. Bizim çalışmamızda da STEC HÜS hastalarının yaş ortalaması  $84,1\pm 59,6$  ay (6-201 ay) idi. Ayrıntılı olarak incelendiğinde sporadik dönemde hastaların ortalama yaşları  $60,7\pm 59$  (6-176) ay olup ve Zhao'nun çalışması ile benzerlik göstermiştir. Salgın dönemindeki hastalarımızın yaş ortalaması ise  $95,5\pm 57,3$  (7-201) ay olup literatürle benzer şekilde sporadik dönemdeki hastalara göre daha yüksek yaş ortalamasına sahiptiler. Çalışmamız sırasında 2012 yılında Trabzon'dan, 2013 yılında Borçka'dan STEC HÜS başvuruları artmış olup yaşanan bu salgınlar nedeniyle çalışmamızdaki yaş ortalaması yüksek bulundu.

Yapılan çalışmalarda sporadik STEC HÜS vakalarının %70-80'inin beş yaş altında olduğu rapor edilmiştir (36, 75, 358, 363, 369). Ancak salgın sırasında yaş ortalamasının arttığı bildirilmiştir. Almanya'da 2012 yılında Loos ve arkadaşlarının (376) yaptığı çalışmada salgın dönemindeki vakaların %20'si beş yaş altında idi. Elliot ve arkadaşlarının (36) çalışmasında sporadik vakaların %45'i beş yaş altında idi. Çalışmamızda STEC HÜS hastalarının %43,1'i, salgın vakalarının %30,7'si sporadik vakaların %68'i beş yaş altında idi. Literatürle uyumlu olarak beş yaş altı hasta sayısının salgın döneminde azaldığı, sporadik dönemde daha fazla olduğunu bulundu.

Atipik HÜS hastalarının yaş incelemesi yapıldığında Fitzpatrick ve arkadaşlarının (366) yaptığı çalışmada aHÜS hastalarının ortanca yaşı 4,5 yıl (0,2-

13,5 yıl) idi. Neuhaus ve arkadaşlarının (162) çalışmasında hastaların ortanca yaşı 4,9 yıl (3 gün-13,8 yıl) olup, Fremeaux ve arkadaşlarının (120) yaptıkları çalışmada çocukların ortalama başlangıç yaşı 1,5 yıl (0-15 yıl) idi. Bizim çalışmamızda da aHÜS hastalarının yaş ortalaması  $30,28 \pm 18,72$  (11-55) ay olup literatürde tanımlanan aralıkta idi.

Atipik HÜS'ün iki yaş altında görülme oranı Sellier ve arkadaşlarının (106) çalışmasında %70, Fremeaux ve arkadaşlarının (120) çalışmasında %56, Licht ve arkadaşlarının (377) yaptığı küresel aHÜS çalışmasında %43,9 idi. Atipik HÜS hastalarında bir yaş altı görülme oranı %35 (366), altı ay altında görülme oranı %28 idi (120). Beşbaş ve arkadaşlarının (365) Türkiye genelinde yaptıkları çalışmada iki yaş altı aHÜS oranı %36,3, bir yaş altı aHÜS oranı %19,8 idi. Çalışmamızda iki yaş altı aHÜS oranı %57,1 ve bir yaş altı aHÜS oranı %14,3 idi. İnfantil aHÜS oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak bir yaş altı aHÜS oranımız Beşbaş ve arkadaşlarının çalışmasına yakın olmakla birlikte literatüre göre biraz daha düşük olup bu durum aHÜS hasta sayımızın azlığından ve bir hastamızın tam bir yaşında olması nedeni ile bir yaş üstü gruba dahil edilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarının klinik özelliklerine bakıldığında Decluct ve arkadaşlarının (369) yapmış olduğu çalışmada olguların %90'ı prodromal ishal ve %58'i kanlı ishal ile başvurmuştur. Tarr ve arkadaşlarının (370) 1971-1980 yılları arasında yaptığı çalışmada ise hastaların %93,9'unda prodromal ishal ve %69,7'inde ise kanlı ishal gösterilmiştir. Gerber ve arkadaşlarının (75) yaptığı çalışmada hastaların %91'inde prodromal ishal ve %47'sinde kanlı ishal raporlanmıştır. İkinci ve arkadaşlarının (368) yaptığı çalışmada ise prodromal ishal %88,6 ve kanlı ishal %50 sıklığında rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da STEC HÜS tanısı alan hastaların %85,7'inde prodromal ishal, %66,1'sinde kanlı ishal vardı. İshal ve kanlı ishal görülme sıklığı literatür ile uyumlu bulundu.

Atipik HÜS hastaları için değerlendirildiğinde, Fremeaux ve (120) arkadaşları %39 ishalin, %8 solunum yolu enfeksiyonunun aHÜS atağını tetiklediğini göstermiştir. Sellier ve arkadaşlarının (106) çalışmasında %28 hastada ishal, Beşbaş ve arkadaşlarının (365) yaptığı çalışmada %47,6 hastada ishal, %24,1 hastada üst solunum yolu enfeksiyonunun tetikleyici olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda aHÜS olgularında ishalin %57 ve üst solunum yolu enfeksiyonunun

%28,6 oranında tetikleyici olduğu gösterildi. Çalışmamızda ishal ve üst solunum yolu enfeksiyonu oranının, gelişmiş ülke referanslarına göre yüksek olduğu ancak ülkemizde yapılmış diğer geniş kapsamlı aHÜS çalışması ile uyumlu oranda aHÜS ataklarının tetiklediği gösterildi (365).

Shiga toksin ilişkili HÜS vakalarının %6-10'unun ishal yokken geliştiği, aHÜS hastalarında ise intestinal mikroanjiyopati nedeniyle GİS ilişkili semptomlar görülebileceği bilinmektedir (24, 109). Çalışmamızda STEC HÜS tanısı alan ancak başlangıçta ishali olmayan hasta oranı %12,1 idi. EHEC enfeksiyonlarında klinik bulgular çok değişkendir. Asemptomatik olabileceği gibi hafif ishal, kanlı ishal, ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı ve kramplar ile seyredebilir (378). Çalışmamızda bu nedenle ishal dışı GİS ilişkili semptomlar da sorgulanmıştır. Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarının tamamında ishal olmasa bile GİS ile ilişkili en az bir semptom görülürken aHÜS tanılı iki hastada GİS ile ilgili hiçbir semptom yoktu. GİS semptomu varlığı aHÜS tanısını dışlamaz ancak GİS semptomu yokluğunda aHÜS olasılığının daha yüksek olacağı akılda tutulmalıdır.

Toksin maruziyeti sonrası hastalık gelişme süresi bir ile sekiz gün arasında değişmekle beraber ortalama üç gündür. Renaud ve arkadaşlarının (364) yaptığı çalışmada prodromal ishal sonrası HÜS gelişme süresi üç ile yedi gün olarak raporlanmıştır Decluct ve arkadaşlarının (369) yaptığı çalışmada ise bu süre ortalama 5,5 (0-24) gün olarak gösterilmiştir. Almanya'da yaşanan salgında da prodromal dönem ortalama beş gün olduğu saptanmıştır (35). Ninchoji ve arkadaşlarının (379) yaptığı çalışmada prodromal süre ortalama 5 (3-18) gün olarak raporlanmıştır. Çalışmamızdaki STEC HÜS hastalarında ishal ile HÜS gelişme arasındaki süre bir ile on gün arasında değişmekle birlikte ortalama  $4,88 \pm 2,18$  gün olup literatür ile benzer bir prodromal süre mevcuttur.

Martin ve arkadaşlarının (358) yaptığı çalışmada prodromal sürenin kısalığı ciddi hastalık ile ilişkilendirilmiştir. İkinci ve arkadaşlarının (368) yaptığı çalışmada prodromal dönem şiddetli hastalık gösterenlerde beş gün, daha hafif olgularda yedi gün olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde Elliot ve arkadaşları (36) kısa ishal prodromunun hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda STEC HÜS hastalarının prodromal ishal süresi ciddi hastalarda ortalama  $4,32 \pm 1,99$  gün (1-7), ciddi olmayan hastalarda ortalama  $5,42 \pm 2,26$  gün (2-10) idi. Bizim

çalışmamızda da ciddi olgularda prodromal ishal süresi daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Shiga toksin ilişkili HÜS hastaları sadece ishal değil karın ağrısı, kusma, kramp gibi GİS ile ilişkili semptomların varlığı açısından değerlendirildiğinde, GİS semptomunun başlangıcı ile HÜS gelişimi arasındaki sürenin ciddi hastalarda ortalama  $4,17 \pm 1,94$  (1-7) gün, ciddi olmayan hastalarda  $5,6 \pm 2,45$  (2-10) gün olduğu ve ciddi hastalardaki bu sürenin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu görüldü. Hem STEC HÜS hastalarında GİS ilişkili semptom süresinin kısalığı ile ciddi hastalık arasındaki ilişki hem de aHÜS hastalarında GİS ilişkili semptomun olmayabileceğini gösterdiğimiz için GİS ilişkili semptomların HÜS hastalarında sorgulanması gereken bir parametre olması gerektirdiğini düşünmekteyiz.

Bazı araştırmacılar *Shigella* veya *E. coli* 0157: H7 enfeksiyonu ile ilişkili HÜS vakaları için tanı almadan önce antimikrobiyal kullanmanın HÜS olasılığını artırdığını bildirmişlerdir (380-382). Wong ve arkadaşlarının (383) yapmış olduğu bir çalışma antibiyotik kullanımının HÜS gelişimini 17 kat artırdığı yönündedir. Antibiyotik kullanımının HÜS gelişme riskini artırdığını doğrulamak için yapılan daha geniş bir çalışmada ise böyle bir ilişki kurulamamıştır (384). Çalışmamız, hastaların başvuru bölgelerinde ishal tanısı alan vakaların tedavilerini kapsamadığı için antimikrobiyal kullanımının HÜS olasılığını artırıp artırmadığı ile ilgili herhangi bir sonuç çıkartılamamıştır.

Shiga toksin ilişkili HÜS tanısı alan hastalarda tedavi öncesi antibiyotik kullanım oranı Ninchoji ve arkadaşlarının (379) yaptığı çalışmada %70, Ekinci ve arkadaşlarının (368) yaptığı çalışmada %38,2 olarak raporlanmıştır. Decluct ve arkadaşlarının (369) yaptığı çalışmada kanlı ishal oranı %37 idi. Kanlı ishal olanlarda antibiyotik kullanımının diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu raporlamıştır. Bizim çalışmamızda ise HÜS tanısından önce en az bir çeşit antibiyotik kullanımı literatür ile uyumlu olarak %56,5 idi. Kanlı ishal olanlarda antibiyotik kullanımı %67,7 idi. Decluct ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde kanlı ishal olanlarda antibiyotik kullanımı anlamlı derecede yüksekti.

Başvuruda dehidratasyon varlığı Malla ve arkadaşlarının (385) çalışmasında %28, Oakes ve arkadaşlarının (386) çalışmasında %32,2, Balestracci ve arkadaşlarının (387) çalışmasında %37,2 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda

başvuruda dehidratasyon sıklığı %13,8 idi. Oligoanüri döneminde olan hastalarda geçirilmiş dehidratasyon varlığı maskelenebilir. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu oligoanürik sürece girdikten sonra kliniğimize nakledilmişlerdi. Bu nedenle dehidratasyon oranımız diğer çalışmalara göre düşük bulunmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki başvuru verileri büyük oranda retrospektif elde edilmiş olup hafif dehidratasyon bulgularının acil serviste değerlendiren klinisyenin notuna kaydedilmemiş olması da olası sebeplerden biridir.

Başvuruda ödem varlığı Oakes ve arkadaşlarının (386) çalışmasında %23,2, Malla ve arkadaşlarının (385) çalışmasında %32, Kawasaki ve arkadaşlarının (388) çalışmasında %71, Zhao ve arkadaşlarının (362) %91,3 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda da hastaların %33,8'inde başvuruda ödem vardı.

Başvuruda anüri varlığı Oakes ve arkadaşlarının (386) çalışmasında %44,4, Malla ve arkadaşlarının (385) çalışmasında %60 olarak gösterilmiştir. Diğer çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızdaki hastaların %53,8'inde başvuruda anüri saptandı. Oakes ve arkadaşlarının (386) yaptığı çalışmada ölen hastaların %41,7'sinin, sağ kalan hastaların ise %20,1'inin başvuruda anürik olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde ölen hastalarda başvuruda anüri varlığını yüksek bulduk. Nonspesifik olmakla birlikte hastalarımızın fizik muayene bulgularının literatür ile uyumlu olduğunu gördük.

Tozzi ve arkadaşlarının (37) çalışmasında STEC HÜS hastalarının %29,4'ünde, Milford ve arkadaşlarının (10) çalışmasında %33'ünde, Kawasaki ve arkadaşlarının (388) çalışmasında D + HÜS hastalarının %58,3'ünde dışkıda STEC pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu oran %43,2 idi. Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında her zaman STEC pozitifliğinin saptanamayacağı ancak salgın döneminde ishal ile başvuran hastaların STEC HÜS olarak kabul edildiği bilinmektedir (37). Bunun sebebi ishal başlangıcı ile numune alımı arasındaki sürenin uzun olması, tanı öncesinde antibiyotik kullanımı ve hastaların HÜS tanısı aldığı anda ishal semptomunun azalması olabilir.

Gerber ve arkadaşları (75) D - HÜS olup STEC pozitifliği saptanan hasta sıklığının %50 olduğunu göstermiş ve ishal olmayan hastalara da STEC tahlilinin yapılmasını önermiştir. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun salgın döneminde ve ishal ile başvurduğu halde ishal olan ve olmayanlarda EHEC



sıklığında farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle, biz de başlangıç semptomu ishal olmasa bile ilk HÜS atağı ile başvuran tüm hastalarda EHEC varlığını saptamaya yönelik tetkiklerin yapılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

Atak döneminde kanlı ishal ile başvuran olgularda dışkıda Stx saptanması ile STEC HÜS tanısının kesinleştiği kabul edilmektedir. Ancak infantil HÜS grubunda bu kriterlerin tamamını taşıyan bir olgumuzda 11 ay sonra HÜS atağı tekrarlamış ve DGKE mutasyonu saptanarak aHÜS olduğu kesinleştirilmiştir. Bu olgu STEC enfeksiyonlarının aHÜS olgularında da TMA atağının tetikleyebileceği gerçeğinden yola çıkarak tüm infantil HÜS olgularında genetik çalışma yapılmasının gerekliliğini düşündürmektedir.

Hastalığın öngörülemeyen doğası nedeniyle, başvuru sırasında ölümün ve ciddi hastalığın spesifik belirteçlerini saptamak hastaların üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına hızla nakledilmesine yardımcı olabilir. Bu amaçla hastaların laboratuvar değerleri ile doğrusal bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (75, 358, 389).

Laboratuvar bulgularına bakıldığında Malla ve arkadaşları (385) hemoglobin düzeyi ile mortalite arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermiştir. Keenswijk ve arkadaşları (390) da benzer şekilde başlangıçtaki hemoglobin düzeyi ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki olmadığını raporlamıştır. Biz de hastalarımızın başlangıç ve izlem hemoglobin düzeyi ile ciddi hastalık, ölüm ve kötü prognoz arasında ilişki saptamadık.

Malla ve arkadaşlarının (385) yaptığı çalışmada trombosit sayısının düşüklüğü ile ölüm arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Trombosit sayısı  $30.000/\text{mm}^3$ 'ten küçük olan hastalarda mortalite %80 iken,  $30.000-50.000/\text{mm}^3$  arasındaki hastalarda %63,  $50.000-80.000/\text{mm}^3$  arasındaki hastalarda %29 ve  $80.000/\text{mm}^3$  üzerindeki hastalarda mortalitenin %20 olduğunu raporlamıştır. Robson ve arkadaşları (391) başvuru sırasında trombositopenik olan hastaların daha kötü prognoz gösterdiklerini rapor etmiştir Loos ve arkadaşları (376) nörolojik tutulumu olan hastaların trombosit sayısının anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir Ekinci ve arkadaşları (368) minimum trombosit sayısı ile ciddi hastalık arasında herhangi bir ilişki gösterememiştir. Keenswijk ve arkadaşları (390) komplike HÜS vakalarında başvurudaki trombosit sayısının düşük olduğunu ancak istatistiksel

anamlılık olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda da ise atak sırasında trombosit sayısının  $30.000/\text{mm}^3$ 'ten düşük olmasının ölüm ile ilişkili olduğunu gösterdik.

Robson ve arkadaşları (391) başvuruda beyaz küre sayısının yüksek olmasını kötü prognoz kriteri olarak raporlamışlardır. Walters ve arkadaşları (389) lökosit sayısının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Martin ve arkadaşlarının (358) yapmış olduğu çalışmada başlangıçtaki beyaz küre sayısı ile hastalığın şiddetinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Ekinci ve arkadaşlarının (368) yaptığı çalışmada başvurudaki beyaz küre yüksekliğinin ciddi hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Malla ve arkadaşları (385) beyaz küre sayısı arttıkça mortalitenin arttığını raporlamıştır. Gerber ve arkadaşları (75) akut atak sırasında ölen hastaların maksimum beyaz küre sayısını anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Oakes ve arkadaşları (386) beyaz küre sayısının  $20.000/\text{mm}^3$ 'ten büyük olmasını ölüm için risk faktörü olarak saptamıştır. Elliot ve arkadaşlarının (36) yaptığı çalışmada nötrofil sayısı ile şiddet arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Coat ve arkadaşlarının (392) çalışmasında lökosit düzeyi ile kötü prognoz arasında ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda ise atak izlemi sırasında ulaşılan maksimum beyaz küre sayısının  $20.000/\text{mm}^3$ 'ten büyük olmasını ciddi hastalık ve ölüm ile ilişkili bulduk.

Ekinci ve arkadaşları (368) maksimum LDH düzeyinin ciddiyet ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Keenswijk ve arkadaşları (390) komplike HÜS vakalarında başvurudaki LDH düzeyinin artmış olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda başvuru anında ve izlemde bakılan LDH düzeyinin yüksekliği ile hastalığın şiddeti arasında benzer şekilde ilişki gösterildi. Hastalarımızda başvuru veya maksimum LDH düzeyinin 10 kat ve daha fazla artmış olması ciddi hastalık göstergesi olarak bulundu. Geçmiş çalışmalarda LDH yüksekliği ile ciddi hastalık arasında ilişki gösterilmekle birlikte ciddi hastalık ile ilişkilendirilebilecek bir sınır değeri belirtilmemiştir. Çalışmamızda başvuru veya maksimum LDH'nin 10 kat veya üzerindeki artışlarının ciddi hastalık bulgusu olabileceğini saptadık.

Malla ve arkadaşları (385) serum kreatinin düzeyi arttıkça mortalite oranının arttığını raporlamıştır. Takanashi ve arkadaşları (393) kötü prognoz gösteren hastaların serum kreatinin düzeyinin yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda serum kreatinin yüksekliği ile ölüm ve kötü prognoz arasında ilişki gösterilemezken,

başvuruda ve izlemde maximum kreatinin düzeyinin 2 mg/dL'nin üstünde olması ciddi hastalık ile ilişkili bulundu.

Elde ettiğimiz veriler ışığında trombosit sayısı 30.000/mm<sup>3</sup>'ün altında, beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde, kreatinin düzeyinin 2 mg/dL'nin üstünde ve LDH düzeyinin laboratuvar normal üst sınırınının 10 katından daha yüksek saptanması kriterlerinden bir veya birkaçının varlığında hastaların ivedi şekilde plazma değişimi, diyaliz ve yoğun bakım imkânlarının olduğu merkezlere gönderilmesinin uygun olacağı kanaatine vardık.

Atipik HÜS ve STEC HÜS karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada başlangıçtaki beyaz küre, kreatinin, BUN düzeyi aHÜS'de daha düşük bulunurken, hematokrit ve trombosit düzeyi arasında farklılık gösterilmemiştir (367). Gerber ve arkadaşlarının (75) yaptığı çalışmada STEC pozitif ve negatif hastaların minimum hemoglobin, minimum trombosit, maksimum LDH, maksimum beyaz küre ve maksimum kreatinin düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır. Zhao ve arkadaşlarının (362) yaptığı çalışmada da laboratuvar bulguları açısından D+ ve D-HÜS'te farklılık gösterilmemiştir. Çalışmamızda da STEC ve aHUS grupları arasında başvuru ve izlemde hemoglobin, platelet, beyaz küre, kreatinin ve LDH düzeyleri açısından farklılık saptamadık.

Alternatif kompleman yolunun aktivasyonu nedeniyle STEC HÜS'ün aktif döneminde plazma ve serum C3 düzeyinin düşük olabildiği gösterilmiştir (64). Böbrek hasarı, Stx tarafından kompleman aktivasyonu ile ilişkili olduğu kadar kompleman kaskadı üzerindeki negatif kontrol inhibisyonu ile de ilişkilidir. Bu düzenlemenin esas yöneticileri CFI ve CFH'dır. Shiga toksin 2, CFH'e bağlanarak CFH'in görevini yapmasını engeller (65). İkinci ve arkadaşları (368) STEC HÜS hastalarında C3 düşüklüğünü %39, Elzouki ve arkadaşları (394) %34, Zhao ve arkadaşları (362) %20 olarak raporlamışlardır. Çalışmamızdaki STEC HÜS hastalarında C3 düşüklüğü %36,2 idi.

Atipik HÜS hastalarında hipokomplementemi oranı Beşbaş ve arkadaşlarının (365) ülkemizde yaptığı çalışmasında %57, Zhao ve arkadaşlarının (362) çalışmasında %19,3 olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda aHÜS hastalarındaki C3 düşüklüğünü %83 olarak bulduk. Atipik HÜS tanısı HÜS kriterlerini taşıyan hastada TMA atağını tetikleyen genetik bozukluğun saptanması, atak sonrası uzun süreli

izlemde C3 düşüklüğünün devam etmesi veya HÜS atağının tekrarlaması ile konmaktadır. İshali olmayan, 6 aydan erken tanı alan, daha önce HÜS kuşkusu veya ailede HÜS öyküsü olan, nakil sonrası HÜS atağı tekrarlayan ve başvuruda C3 düzeyi düşük olan olgularda aHÜS'ten kuşulanılmaktadır. Hastanemizde aHÜS etiolojisine yönelik genetik çalışma yapılamamaktadır. Ülkemizde tüm HÜS hastalarına genetik çalışma yaptırma imkânı yoktur. Çalışmamızda sadece tekrarlayan hastamızda ve uzun süre hipokomplementemik seyreden hastaların bir kısmında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefrojenetik Araştırma Laboratuvarı'nın kabulü sonrası genetik çalışma yapabildik. Hipokomplementemik olan tüm aHÜS olgularımızda hastalığın akut dönemi geçtikten sonra en az altı aylık izlemde C3 düşüklüğü devam etti. Uzun süreli C3 düşüklüğünün devam etmesi aHÜS tanısı koymamıza yardımcı olan önemli bir parametre olup bu sebeple diğer çalışmalara göre hipokomplementemi oranımız yüksek bulunmuş olabilir. Zhao ve arkadaşları (362) yaptıkları çalışmada D + ve D - HÜS hastalarının hipokomplementemi açısından farklılık göstermediğini raporlamışlardır. Ancak çalışmamızda hipokomplementemi varlığının aHÜS olgularında STEC HÜS olgularına göre anlamlı derecede fazla olduğu görüldü. Literatür ile benzer şekilde hipokomplementeminin varlığı aHÜS'ü kuvvetle düşündürürken STEC HÜS hastalarında da atak döneminde C3 düşüklüğü olabileceğini gösterdik.

Oligüri ya da anüri, HÜS'lü çocukların %40-100'ünde görülür (395-397). Spizziri ve arkadaşlarının (102) STEC HÜS hastalarında yaptığı çalışmasında anüri varlığı %55,08 olarak raporlanmıştır. Siegler ve arkadaşları (367) D+ HÜS hastalarında anüri varlığını %41, aHÜS hastalarında %16 olarak göstermiştir. Gerber ve arkadaşlarının (75) çalışmasında tüm hastalardaki anüri oranı %40, Elliot ve arkadaşlarının (36) ishal ilişkili HÜS hastalarındaki anüri oranı %56 olarak saptanmıştır. Elliot ve arkadaşları (36) salgın vakalarında anüri oranı ve süresinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızdaki tüm hastalarda anüri varlığı %53,8, STEC HÜS hastalarının %54,4, aHÜS hastalarında %57,8 idi. Çalışmamızda anüri varlığı literatür ile benzerlik gösterdi.

Anüri süresi Spizziri ve arkadaşlarının (102) STEC HÜS hastalarında yaptığı çalışmada ortalama 9,4 (1-22) gün, Robson ve arkadaşlarının (398) çalışmasında ise ortalama 12,2 gün olarak raporlanmıştır. Ülkemizde yapılan aHÜS çalışmasında

anüri süresi ortalama  $6,3 \pm 4,5$  gün olarak gösterilmiştir (365). Çalışmamızda, STEC HÜS hastalarında anüri süresi ortalama  $13,25 \pm 10,74$  (3-51), aHÜS hastalarında anüri süresi  $20,75 \pm 14,17$  (1-32) gün olup literatüre göre uzun idi. Hastanemiz bölgenin tek 3. basamak merkezi olup ciddi HÜS vakalarının çoğunlukla hastanemize başvurmuş olması ve vakalarımızın salgın döneminde başvurmuş olması çalışmamızdaki uzun anüri süresinin açıklayıcısı olabilir.

Siegler ve arkadaşları (367) D – HÜS hastalarında anürinin daha az olduğunu, anüri süresinin farklı olmadığını göstermiştir. Gerber ve arkadaşları (75) STEC pozitif ve negatif olan hastalardaki anüri varlığının benzer olduğunu göstermiştir. Ancak anüri süresini incelememişlerdir. Biz, STEC ve aHÜS hastalarında anürinin Gerber ve arkadaşları gibi farklılık göstermediğini ve anüri süresinin Siegler ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi benzer olduğunu gösterdik.

Zhao ve arkadaşları (362) bir haftadan uzun süren oligüri veya anürinin ölüm ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Spizziri ve Robson'un (102, 398) yaptığı çalışmada anüri süresinin 10 günden uzun olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tönshoff ve Hüseman'ın (103, 399) yaptığı çalışmada anüri süresinin yedi günden uzun olması, Siegler ve arkadaşlarının (100) çalışmasında ise anüri süresinin sekiz günden uzun olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda da anüri süresi ve varlığının kötü prognoz ve ölüm ile ilişkili olduğunu gösterdik.

Trombotik mikroanjyopati gelişimi beyin, pankreas, akciğer, GİS, kalp gibi böbrek dışı organlarda da iskemik hasar yaparak organ fonksiyonunda bozukluğa neden olur. En sık görülen tutulum nörolojik tutulumdur (138). Nörolojik bulgular Stx kaynaklı damar yaralanması, endotelial disfonksiyon, hipertansiyon ve elektrolit bozukluklarının varlığı sonucu gelişir. Aynı anda birden fazla problemin olması nörolojik tutulumun daha şiddetli seyretmesine neden olur (61, 400).

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında nörolojik tutulum oranı Gerber ve arkadaşlarının (75) yapmış olduğu çalışmada %25, Ekinci ve arkadaşlarının (368) yaptığı çalışmada %21,4, Ninchoji ve arkadaşlarının (379) yaptığı çalışmada %27,9, Pomajzl ve arkadaşlarının (401) yaptığı çalışmada %14 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda STEC HÜS hastalarının nörolojik tutulum oranı %43,1 idi. Literatürde bahsedildiği gibi bizim çalışmamızda da en yaygın görülen böbrek dışı tutulum

nörolojik tutulum olup çalışmamızdaki nörolojik tutulum oranı literatüre göre yüksek bulundu. Literatürde letarji, irritabilite ve nöbet en sık nörolojik bulgulardır. Daha az sıklıkta koma, inme, hemiparezi, beyin ödemi ve kortikal körlük görülebilir (5, 75). Hastaların santral sinir sistemi görüntülemesinde en sık görülen tutulum bazal ganglionlarda ödem, enfarktüs veya kanama şeklinde olup PRES ile uyumlu beyaz cevher değişiklikleri ve kortikal ödem veya infarktlar da görülmektedir (402). Olgularımızda HÜS'te görülmesi beklenen MR görüntüleme bulguları saptandı. Ayrıca başka bir nedenle açıklanamayan ciddi baş ağrısı, nöbet, görme bozukluğu, bilinç bozukluğu ve ek olarak kranial MR görüntüleme bulgularını da tanıda kullanmış olmamız sebebi ile nörolojik tutulumu literatürden daha yüksek saptamış olabiliriz. Salgın döneminde nörolojik tutulumun yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (36, 403). Hastanemiz bölgenin tek 3. basamak merkezi olup böbrek dışı tutulumun eşlik ettiği komplike HÜS vakalarının çoğunlukla hastanemize başvurması ve vakalarımızın salgın döneminde olması da çalışmamızdaki yüksek nörolojik tutulumun açıklayıcısı olabilir.

Geçmiş yıllarda nörolojik tutulum varlığının ölüm ve nörolojik sekel ile yakın ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar var ise de (75, 100, 386, 404, 405) son yıllarda yapılan çalışmalarda bu ilişki gösterilmemiştir (376, 406). Loos ve arkadaşları (376) 2011 yılındaki STEC HÜS salgınında Almanya'daki 90 çocuğu incelemiştir. Hastaların %26'sında nöbet, görme bozukluğu veya bilinç bozukluğu gibi ciddi nörolojik semptomların olduğunu ve dört aylık takip sonrasında 23 çocuğun 18'inde nörolojik bulguların tamamen düzeldiğini raporlamışlardır. Sadece bir hastanın kardiyomiyopati, şiddetli hemoliz ve nörolojik tutulum nedeni ile kaybedildiği bildirmişlerdir. Nörolojik defisiti olan diğer hastaların hayatta kaldığı ancak üç hastanın orta düzeyde nörolojik sekeli varken bir hastanın ağır motor diskinezi ile takip edildiği raporlamışlardır. Nathanson ve arkadaşları (406) STEC HÜS'da nörolojik tutulumun ağır böbrek hastalığı ile ilişkili olduğunu ancak her zaman ölüm veya uzun süreli sakatlık ile sonuçlanmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda nörolojik tutulumu olan 25 STEC HÜS hastasının beşi (%20) akut dönemde öldü. Bu hastalardan sadece birinin ölüm nedeni ağır nörolojik tutulum (status epileptikus) iken diğer dört hasta DPH nedeniyle kaybedildi. Bir hasta uzun süreli nörolojik sekel ile izlendi. Nathanson ve Loos'un yaptığı çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da

nörolojik tutulumun ölüm ve uzun süreli sakatlık ile yakın ilişkisi olmadığını gösterdik. Çalışmamızda nörolojik tutulum varlığı ağır böbrek hastalığı ile ilişkili değildi.

Atipik HÜS'te ise klinik çok çeşitli olmakla birlikte %10-48 oranında değişen nörolojik tutulum vardır (137, 161, 162). Neuhaus ve arkadaşlarının (162) yaptığı çalışmada %48, Fremaux-Bacchi ve arkadaşlarının (120) yaptığı çalışmada %16, Fizpatrick ve arkadaşlarının (366) yaptığı çalışmada %30 oranında nörolojik tutulum görülürken, Türkiye genelinde yaptıkları aHÜS çalışmasında nörolojik tutulum oranı %28,1 olarak bulunmuştur (365). Literatürde aHÜS vakalarında gösterilen bu geniş farklılık hastaneye başvuran hastaların ciddiyetine bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda aHÜS olgularında nörolojik tutulum %42,9 olup literatürde saptanan üst sınıra yakın idi. Hastanemiz bölgenin tek 3. basamak merkezi olup böbrek dışı tutulumun eşlik ettiği ağır HÜS vakalarının çoğunlukla hastanemize başvurmuş olması nörolojik tutulum sıklığımızın yüksekliğini açıklayabilir.

Hemolitik üremik sendrom, diffüz endotel hasarı yaparak alveolar duvarda nekroz ve kapiller duvar bütünlüğünün kaybı ile alveolar hemoraji yapabilmesine rağmen literatürde pulmoner tutulumun nadir olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar HÜS'ün pulmoner tutulumunu otopsiyle göstermiştir (73, 407). Pulmoner tutulumun STEC HÜS olgularında hemen hemen hiç görülmediği düşünülürken, 18 yaşında bir hastada HÜS'ün ölümcül pulmoner kanama ile başvurduğu raporlanmıştır (408). Piastra ve arkadaşları (72) 2004 yılında, pulmoner kanamanın görüldüğü tipik HÜS vakası yayınlamıştır. Derebail ve arkadaşları (409) pulmoner hemorajinin nadir bir nedeni olarak aHÜS vakası yayınlamıştır. Pulmoner hemorajinin HÜS'te nadir görülen ancak ciddi bir komplikasyon olduğunu raporlamıştır. Kore'de 25 yaşında diffüz alveolar hemoraji ile gelen bir atipik HÜS vakası yayınlanmıştır (410). Bowen ve arkadaşları (411) Campylobakter jejuni enfeksiyonuna ikincil gelişen 22 yaşındaki HÜS vakasında massif pulmoner hemoraji olgusu yayınlamıştır. Bu olguda pulmoner hemorajinin geç dönemde görülmesi ve steroide cevap vermesi nedeniyle, yazarlar Campylobakter jejuniye karşı gelişen immünolojik reaksiyonlara ikincil pulmoner hemoraji geliştiğini rapor etmiştir.

Çalışmamızda tüm HÜS vakalarında akciğer tutulumu görülme oranı %18,5, STEC HÜS'te %15,5 ve aHÜS'te %28,6 idi. Akciğer tutulumu olan olgularımızda ölüm oranı %75 olup tümü DPH'ye bağlı idi ve DPH'li tüm hastalar kaybedildi. Çalışmamızda akciğer tutulumu mortalite ve kötü prognoz ile önemli oranda ilişkili idi.

Geçmiş çalışmalar DPH'de mortalite oranının %20-100 arasında değiştiğini göstermiş ve başlıca ölüm sebebini enfeksiyon ve böbrek yetmezliği olarak rapor etmişlerdir. (412-414). Mekanik ventilatör ihtiyacı olan DPH'li hastaların daha ölümcül seyrettiği gösterilmiştir (412). Prost ve arkadaşları (415) DPH'li olan 73 yoğun bakım hastasının %30,1'inin akut dönemde öldüğünü, mekanik ventilatör ihtiyacı varlığının ölüm ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda mekanik ventilatör ihtiyacı gösteren DPH'li hastaların ölümcül seyrettiğini gösterdik.

Hastalarımızda DPH yapabilecek olası tüm nedenler incelendi. DPH'nin yaygın nedenleri arasında pulmoner kapillerit, bağ dokusu hastalıkları, antifosfolipid antikor sendromu sayılabilir. Pulmoner hemoraji ve böbrek yetmezliği birlikteliği akla ilk olarak pulmoner renal sendromları getirmektedir. Daha önceki yıllarda pulmoner hemorajisi olan olgular pulmoner renal sendrom olarak değerlendirilmiş ve bu sebeple HÜS'ün akciğer tutulumu ile ilgili az sayıda olgu raporlanmış olabilir. Son yıllarda HÜS tanınırlığının artması ile akciğer tutulumu oranının artacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle pulmoner renal sendromun etiyolojisi arasında HÜS'ün akciğer tutulumu da düşünülmeli ve buna yönelik yapılacak çalışmalar artırılmalıdır. Hastalarımızda diğer pulmoner renal sendromları dışlamak amacıyla bakılan ANA, ANCA, anti ds DNA sonuçlarını negatif olarak saptadık.

Pulmoner hemoraji yapan diğer nedenler arasında koagulopati, antikoagulan tedavi, enfeksiyon ya da toksik maruziyetler, göğüs travması, neoplastik hastalıklar sayılabilir. Hastalarımızın DPH başlangıcı sırasında pıhtılaşma testleri günlük izlenmekte olup normal sınırlarda idi. Hiç birine kanama riskini artırıcı olduğu düşünülen antikoagulan tedavi verilmedi. Beraberinde akciğer enfeksiyonunu dışlayamadığımız için karbapenem grubu geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verildi. Hastalarımızın hiç birinde hemoraji yapabilecek göğüs travması veya neoplastik hastalık bulgusu yok idi.



Kalp yetmezliği ve pulmoner ödem kanamayı artıcı etkisi göz önüne alındığında tüm hastalar anüride olması nedeniyle bir miktar hipervolemi beklenen bir bulgudur. Ciddi hastalarda hipervolemiden kaçınmak amacıyla sıvı kısıtlanması uygulanmakta olup plazma infüzyonu yerine plazma değişimi tercih edilmişti. Olgular ardışık günlerde diyaliz ve plazma değişimi olmak üzere maksimum destek tedavisi almaktaydılar. Kanama öncesinde hastalarda klinik ve radyolojik kalp yetmezliği ve pulmoner ödem bulguları mevcut değildi.

Gerber ve arkadaşlarının (75) çalışmasında eritrosit infüzyonu ile ilişkili akut pulmoner yetmezlik sonucu bir hastanın öldüğü bildirilmiştir. Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) tanısı tranfüzyon sonrası 6 saat içinde gelişen ve akut akciğer ödemi yapabilecek diğer nedenlerin ekartasyonu ile konulan bir tanıdır (416). İki farklı teori TRALI mekanizmasını aydınlatmak için ortaya atılmıştır. Birincisi endotel hasarı gibi alıcı faktörlerine bağlı olarak akciğer mikrovasküler sisteminde nötrofil sekresyonudur. İkincisi ise alıcı nötrofillerin kan ürünündeki bir faktörden dolayı aktive olması sonucu geliştiği yönündedir (416, 417). DPH'li hastalarımızda beyaz küre sayısı anlamlı derecede yüksek olması TRALI ile uyumlu olmasına rağmen hastalarımızdaki akciğer kanaması infüzyondan sonraki 6 saat içinde gelişmemiştir. Hastalarımıza yatışlarının ilk günü plazma infüzyonu başlanmış olup bu hastaların akciğer kanaması gelişmesi ortalama  $14,4 \pm 11,8$  (3-43) gün idi. Ayrıca klinik görünüm endotrakeal aspirasyonda yoğun pulmoner kanama şeklinde olup TRALI'de beklenen pembe köpüklü balgam şeklinde akciğer ödemeine ait bulgular mevcut değildi.

Ağır mikrovasküler hasar endotelyal bütünlüğünü bozarak kanamayı tetikleyebilir. Tüm HÜS olgularında TMA'ya bağlı ağır mikrovasküler hasar görülür. Hastalarımızda akciğer tutulumu literatüre oranla anlamlı derecede yüksekti. Sadece ağır mikrovasküler hasar varlığının hastalarımızdaki DPH'yi açıklamayacağını ancak kolaylaştırıcı bir faktör olduğunu söylemek mümkündür.

Bu nedenle literatürde tanımlanmamış olan ek bir risk faktörünün varlığını saptamak amacıyla kanayan hastalarımızın başvuru ve izleminde klinik, laboratuvar ve tedavi parametreleri kanamayan hastalar ile karşılaştırıldı. Tüm hasta grubunda, minimum trombosit sayısının, maksimum beyaz küre sayısının, anüri varlığının, eritrosit, trombosit ve plazma infüzyon sayısının, plazma tedavisi ve diyaliz

ihtiyacının DPH'li hastalarda anlamlı düzeyde farklı olduğunu gördük. İlave olarak başvuru GFR ve minimum hemoglobin düzeyi de STEC HÜS grubunda farklılık göstermekteydi. Saptanan tüm bu kriterler ciddi hastalık kriterleri ile örtüştüğünden bu kriterlerin farklılık göstermesi zaten beklenmekteydi. Çalışmamızda DPH ortalama 14. günde ortaya çıkmıştı. DPH'li hastaların kanama öncesi parametreleri ile DPH gelişmeyen ciddi hastaların ilk 14 günlük parametrelerini tekrar karşılaştırdığımızda sadece trombosit sayısının DPH öncesinde anlamlı düşük olduğunu, diğer farklılıkların DPH sonrasında ortaya çıktığını gördük.

Diffüz pulmoner hemorajili hastalar bu farklılıklara yönelik girişimler açısından değerlendirildiğinde ciddi hastaların tümü maksimum destek tedavileri almaktaydılar. DPH'li hastaların kanama öncesi tedavi parametreleri diğer ciddi hastalarla ve kanama sonrası tedavi parametreleri ile karşılaştırıldığında diyaliz ve plazma değişim ihtiyacı arasında bir farklılık saptanmadı. Bu veri diyaliz veya PE sıklığının DH'yi tetiklemediğini göstermektedir. Maksimum destek tedavisi alan hasta grubunda DPH'nin diyaliz ve plazma değişim ihtiyacını değiştirmemiş olması beklenen bir bulgudur.

Eritrosit ve plazma infüzyonlarından kaynaklanan yüksek volüm yükünün pulmoner yüklenme ve hemorajiye yok açabileceği düşünülebilir. Hasta grubumuzda pulmoner hemorajili hastalarda saptanan eritrosit, trombosit infüzyonu sayısındaki artışlarının, kanama öncesinde mevcut olmadığını, kanama sonrası müdahalelerden kaynaklandığını ve pulmoner hemorajiyi kontrol etmeye yönelik tedavi değişikliklerinin buna sebep olduğunu gösterdik.

Kanayan hastalarda trombositopeni kanamanın hem nedeni hem de sonucu olabilir. Pulmoner hemorajisi olan hastaların kanama öncesi bulguları ile kanaması olmayan ciddi hastaların minimum trombosit sayıları karşılaştırıldığında DPH olan hastaların minimum trombosit sayısının kanama önceki dönemde de kanamayan hastalardan anlamlı düzeyde düşüktü. Bu farklılık trombositopeninin kanamanın sonucu değil nedeni olduğunu ortaya koymaktadır. Kanayan hiçbir hastada trombosit sayısı spontan kanamanın beklendiği  $20.000/mm^3$ 'ün altında değildi. Ancak trombosit fonksiyon bozukluğu durumlarında daha yüksek değerlerle de spontan kanamalar olabileceği bilinmektedir. Kanayan tüm hastalarımız ağır üremik olup üremide trombosit fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir. Hastalarımızı sadece trombosit

sayısı ile izledik. Hemolitik üremik sendrom hastalarında trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek amaçlı kanama zamanı izlemi şimdiye kadar önerilmemiştir. Sonuç olarak hastalarımızda DPH sıklığını ağır mikrovasküler hasar ve üremiye ikincil trombosit fonksiyon bozukluğunun katkısıyla trombositopeninin tetiklediğini düşündük. Bunun açığa kavuşturulabilmesi için kanama zamanı gibi trombosit fonksiyonlarını da gösteren parametrelerin değerlendirildiği klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hemolitik üremik sendrom hastalarında trombotik olayları artırabilmesi sebebi ile trombosit transfüzyonunun kısıtlı kullanımı önerilmektedir (5, 418, 419). Ancak Balestracci ve arkadaşlarının (387) yaptığı klinik çalışmada trombosit transfüzyonunun hastalığın seyrini etkilemediği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir diğer çalışmada da trombosit transfüzyonunun kontrendike olmadığı raporlanmıştır (420). Çalışmamızda trombosit süspansiyonu sonrası TMA kriterlerinde ani ağırlaşma saptanan hastamız olmadı. Ölen hastalara daha fazla trombosit transfüzyonu yapılmasının nedeni pulmoner hemoraji nedeniyle trombosit infüzyon ihtiyacının artışı idi. Çalışmamızda hemoraji öncesi trombositopenini ölümcül PH ile diğer biyokimyasal ve klinik parametrelerden bağımsız olarak doğrudan ilişkili tek parametre idi. Verilerimiz ve yeni literatür bilgileri ışığında HÜS hastalarında kanama zamanı gibi trombosit fonksiyonlarını değerlendiren parametrelerin de izlenmesi, trombosit infüzyonundan geçmişteki kadar şiddetle kaçınılmaması ve ölümü ile ilişkili bulduğumuz trombosit sayısının  $30.000/mm^3$ 'ün altına indiği durumlarda klinik kanama beklenmeksizin trombosit infüzyonu yapılması gerektiğini düşündük.

Trombositopenik trombotik purpura ve HÜS'te pankreatit görülme oranı %2'lerde iken (293, 421) akut pankreatitin etiyolojisini analiz eden bir çalışmada, HÜS'ün üç yaş altındaki akut pankreatitin yaygın bir nedeni olduğu tespit edilmiştir (422). Beşbaş ve arkadaşlarının (365) aHÜS çalışmasında GIS tutulumu %10,9 oranında olup önemli bir kısmının pankeatit olduğu rapor edilmiştir. Başka bir aHÜS çalışmasında pankreatit/pankreas yetmezliği %8,5 olarak raporlanmıştır (173). Hastanemizde yapılan bir çalışmada pankreatitli çocukların %9,5'unda etyolojinin HÜS olduğu bildirilmiştir (423). Bizim çalışmamızda STEC HÜS'te pankreatit oranı

%7,7 idi. Atipik HÜS hastalarımızda pankreatit görülmedi. Pankreatitin literatürde de belirtildiği gibi önemli mortalite ve morbiditeye neden olmadığını saptadık.

Piercefield ve arkadaşları (403) STEC HÜS hastalarının %30,8'inin mekanik ventilatör ihtiyacı gösterdiğini göstermiştir. Kielstein ve arkadaşlarının (85) STEC HÜS çalışmasında hastaların %23'ünün mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştur. Pape ve arkadaşları (424) nörolojik tutulumu olan STEC HÜS hastalarında mekanik ventilatör ihtiyacını %45,5 olarak göstermiştir. Ninchoji ve arkadaşları (379) HÜS hastalarının %9,8'inin mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterdiğini ancak ölüm ile mekanik ventilatörün ilişkili olmadığını raporlamıştır. Johnson ve arkadaşlarının (173) yaptığı çalışmada aHÜS hastalarının %21'i mekanik ventilasyon gereksinimi duymuştur. Çalışmamızda STEC HÜS hastalarında mekanik ventilatör ihtiyacı %22,5 idi. Nörolojik tutulumu olan STEC HÜS hastalarında mekanik ventilatör ihtiyacı %32 idi. Akciğer tutulumu olan hastalardaki mekanik ventilatör ihtiyacı %100 idi. Mekanik ventilatör ihtiyacı ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptadık. Bunun sebebi akciğer tutulumu olan tüm hastaların mekanik ventilasyona ihtiyaç duyması ve bu hastaların çoğunun ölmesi olarak düşünüldü.

Shiha toksin ilişkili HÜS hastalarında akut dönemde diyaliz ihtiyacı %37,7 ile %90 arasında değişmektedir (36, 98, 368, 369, 376, 379, 386, 425). Elliot ve arkadaşlarının (36) çalışmasında diyaliz ihtiyacı salgın vakalarında %90, sporadik vakalarda %55 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki vakaların çoğunluğunun salgın döneminde geldiği göz önünde bulundurulduğunda diyaliz ihtiyacı %81 olup literatür ile benzer saptandı.

Almanya salgını sırasında çocuklardaki STEC HÜS vakalarında diyaliz süresi ortalama 11 (2-199) gün olduğu bildirilmiştir (376). Ninchoji ve arkadaşlarının (379) STEC HÜS hastalarında yaptığı çalışmada diyaliz süresi ortalama 13 (2-37) gün, Gerber ve arkadaşlarının (75) çalışmasında ortalama 10 (6-15) gün olarak raporlanmıştır. Elliot ve arkadaşları (36) salgın dönemindeki hastaların diyaliz süresini ortalama 14,8 gün, sporadik vakaların diyaliz süresini ortalama 10,2 gün olarak raporlamıştır. Ciddi hasta sınıflamasının yapıldığı çalışmalarla kıyaslandığında Martin ve arkadaşlarının (358) ciddi hastalık oranı %28 olup ortalama diyaliz süresi 12 (1-60) gün, Ekinci ve arkadaşlarının (368) ciddi hastalık oranı %44 olup diyaliz süresi ortalama  $14,92 \pm 19,24$  (0-130) olarak raporlanmıştır.

Bizim çalışmamızda STEC HÜS vakalarında ciddi hastalık oranı %48,2 olup, diyaliz süresi ortalama  $20 \pm 14,7$  (2-71) gün idi. Literatüre göre yüksek oranda diyaliz süresi saptanmasının sebebi olarak hastalarımızın salgın döneminde gelmesi, hastanemizin 3. basamak sağlık kuruluşu olması ve bununla uyumlu olarak ciddi hastalık oranının fazla olması ile literatürde de gösterildiği gibi ciddi hastalık oranı arttıkça diyaliz süresinin uzaması düşünülmüştür.

Atipik HÜS hastalarında diyaliz ihtiyacına bakıldığında, Jenssen ve arkadaşlarının (426) çalışmasında diyaliz ihtiyacı %33, Beşbaş ve arkadaşlarının (365) çalışmasında %51,5, Johnson ve arkadaşlarının (173) çalışmasında %59 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda aHÜS vakalarında diyaliz ihtiyacı %71,4, diyaliz süresi 22 gün olarak diğer çalışmalardan daha yüksek bulundu. Çalışmamızda yedi aHÜS atağının dördü (%57,1) ciddi hastalık kriterlerini taşıyordu. Hastalarımızdan ikisi başvuruda farklı tanı ile diğer servislerde izlenmiş olup gecikmiş tanı diyaliz ihtiyacının uzun olmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca hasta sayısının azlığı ve hastanemizin 3. basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle ciddi hasta sayısının fazla olması da diyaliz ihtiyacının uzun olmasına neden olabilir.

Gerber ve arkadaşları (75) akut dönemde diyaliz süresi ve diyaliz ihtiyacının D+ ve D- HÜS'lerde farklı olmadığını göstermiştir. Sieglar ve arkadaşları (367) aHÜS'te diyaliz ihtiyacının daha az olduğunu ancak diyaliz süresinin benzer olduğunu rapor etmiştir Bajracharya ve arkadaşları (427) diyaliz ihtiyacı ve süresinin her iki grupta da farklılık göstermediğini rapor etmiştir Bizim çalışmamızda da STEC ve aHÜS hastalarının diyaliz ihtiyacı ve diyaliz süresi benzerdi.

Hemolitik üremik sendrom hastalarında eritrosit transfüzyonu destekleyici tedavinin önemli bir parçası olup %80 civarında olduğu belirtilmiştir (71, 168, 428). Gerber ve arkadaşlarının çalışmasında (75) hastaların %75'ine eritrosit transfüzyonu yapılmıştır. Jenssen ve arkadaşlarının (426) çalışmasında D+ HÜS'te %89, aHÜS'te %100 eritrosit süspansiyonu kullanılmıştır. Çalışmamızda tüm hastalarımızın %84,6'sı, STEC HÜS hastalarımızın %86,3'ü, aHÜS hastalarımızın %71,5'i eritrosit transfüzyonu almıştı. Bu oran literatür ile benzer idi. Literatürde eritropoetin verilmesinin eritrosit infüzyonu ihtiyacını azalttığını destekleyen çalışmalar yapılmıştır (429). Biz hastalarımıza eritropoetin vermediğimiz için bunu destekleyen bir verimiz yoktu. Cobenas ve arkadaşlarının çalışmasında (430) ciddi böbrek hasarı

olan HÜS hastalarına daha fazla eritrosit transfüzyonu yapıldığı raporlanmıştır. Çalışmamızda ciddi hastalık ile eritrosit gereksinimi arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Hemolitik üremik sendrom hastalarında trombosit infüzyonunun etkisi hakkında bilgiler az olmakla birlikte Grisar ve arkadaşları (431) hastalarının %5'inde, Gerber ve arkadaşları (75) %16'sında, Oh ve Lau (432) %34,8'inde, Fernandez ve arkadaşları (433) ise %23,3'ünde, Matsell ve White (434) D + HUS olan hastaların %31,8'inde, Brandt ve arkadaşları (71) %54'ünde trombosit infüzyonu yapıldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalardan hiçbiri, bu uygulamayla ilişkili olarak hastalarının sonuçlarını ayrıntılı olarak açıklamamıştır. Ağır kanama durumunda veya invaziv bir işlem (kateter yerleştirilmesi, spinal ponksiyon) sırasında trombosit transfüzyonundan birkaç saat sonra TTP'nin ağırlaştığını düşündüren ani klinik bozulmalar ve ölümler bildirildi (435, 436). Bu çalışmalar, başka bir trombotik mikroanjyopati şekli HÜS'te bu konunun araştırılmasını sağladı. Matsell ve White (434) diyaliz gerektiren hastalarda daha sık trombosit transfüzyonu yapıldığını bildirmiştir. Diyalize giren hastalar diyalize girmeyenlere göre daha karmaşık bir akut evreye sahip oldukları ve genellikle invaziv işlem gerektirdikleri için bu bulgu öngörülebilir (102). Çalışmamızda trombosit transfüzyon oranı tüm hastalar da %27,7, STEC HÜS hastalarında %27,6, aHÜS hastalarında %33,4 olup literatürde belirtilen aralıkta idi. Hastalarımıza sadece ağır pulmoner hemoraji varlığında ve masif kanama riskinin olduğu girişimsel işlemler sırasında trombosit süspansiyonu verildi. Çalışmamızın sonuçları pulmoner hemoraji bölümünde tartışıldığı üzere trombosit sayısı 30.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olan HÜS hastalarına klinik kanama varlığı beklenmeksizin trombosit infüzyonu yapılmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında plazma değişimi ve taze donmuş plazma infüzyonu kullanımını tartışılmaktadır. Özellikle böbrek dışı komplikasyonları olan hastalarda plazmaferez alternatiftir. Bununla birlikte, bu prosedür pek çok kişi tarafından etkinlik belgesi olmadan kullanılmaktadır (82). Almanya'daki son EHEC enfeksiyonu salgınından sonra yapılan çalışmaların birinde erişkin hastalarda plazma değişiminin başarılı olduğu gösterilirken (437), diğer çalışmada herhangi bir fayda sağlamadığı rapor edildi (438). Jenssen ve arkadaşları

(426) D+ HÜS hastalarının %16'sında plazma infüzyonu, %8'inde plazma değişimi yaptığını rapor etmiştir. Rosales ve arkadaşları (439) EHEC ilişkili HÜS hastalarının %8,3'ünde plazma tedavisi kullanmıştır. Çalışmamızda tüm hastaların %98,4'ü, STEC HÜS hastalarının %98,3'ü plazma tedavisi aldı. Hastanemiz 3. basamak hastane olup tedavisini üstlendiğimiz hastalarımızın daha ciddi hastalık göstermesi sebebi ile ilk tedavi olarak plazma kullandık. Anürik hastalarda plazma infüzyonu hipervolemi ile sonuçlanacağından bu olgularda plazma değişimini tercih ettik. Ciddi hastalık gösteren ve ölen hastalarda daha fazla plazma değişimini yapıldığını gösterdik.

Atipik HÜS hastalarında ise birinci tedavi Ecu olmakla birlikte plazma tedavisi kullanılması önerilmektedir (24, 440, 441). Jenssen ve arkadaşları (426) aHÜS hastalarının %44'ünde plazma infüzyonu, %11'inde plazma değişimi yaptığını rapor etmiştir. Beşbaş ve arkadaşlarının (365) ülkemizde yaptığı çalışmada ise %22,6 hasta sadece plazma tedavisi almıştır. Çalışmamızda tüm aHÜS hastalarına plazma tedavisi verilirken Ecu verilmeyip sadece plazma tedavisi verilen %33,4 hasta vardı.

Ecilizumab kullanımının STEC HÜS hastalarında daha çok nörolojik tutulum sebebi ile olduğu görülmektedir. Almanya'da yaşanan salgın sırasında D + HÜS tanılı çocukların 13'ünde nörolojik tutulum nedeni ile Ecu kullanıldığı bildirilmiştir (376). Lapeyraque ve arkadaşları (87) plazma değişimine cevap vermeyen, nörolojik tutulumu olan STEC HÜS'lü üç hastada Ecu'nun başarısını yayınlamıştır. Ekici ve arkadaşlarının (368) 2011 yılında Türkiye'de yaptığı çalışmada nörolojik tutulumu olan dört STEC HÜS hastasına Ecu kullandığını raporlamıştır. Pape ve arkadaşları (424) nörolojik tutulumu olan 11 çocukta Ecu'nun erken dönemde kullanılmasının nörolojik sekeli önlediğini rapor etmiştir. Delmas ve arkadaşları (442) Fransız salgını sırasında böbrek dışı komplikasyonları olan dokuz hastada Ecu kullanmıştır. Tüm hastalarda renal ve nörolojik fonksiyonun yanı sıra biyokimyasal parametrelerin iyileştiğini göstermiştir. Buna rağmen, karşılaştırmalı ve randomize bir çalışma olmayıp yazarlar, Ecu'yu tipik HÜS'ü tedavi etmek için kullanmanın yararı açısından sonuç alamamıştır. Çalışmamızda STEC HÜS'te nörolojik tutulum nedeni ile Ecu kullandığımız 10 hasta vardı. Bunların dördünde aynı zamanda akciğer tutulumu vardı. İzole nörolojik tutulumu olan altı hasta Ecu'nun faydalı olduğunu

gördük. Ancak DPH ile birlikte nörolojik tutulumu olan üç hasta öldü. Eculizumab tedavisinin DPH ile giden akciğer tutulumunda belirgin fayda sağlamadığı görüldü.

Eculizumab verilen STEC HÜS hastalarının tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinden LDH ve beyaz kürenin, tedavi sonrası anüri süresinin, eritrosit, trombosit infüzyonu ve plazma değişimi gereksiniminin azaldığını gösterdik. Ayrıca çalışmamızda STEC HÜS hastalarına erken Ecu verilmesinin diyaliz süresini anlamlı derecede kısalttığını ve erken Ecu verilen STEC HÜS hastaların uzun süreli renal prognozlarının geç Ecu başlanan hastalara göre daha iyi olduğunu gösterdik.

Beşbaş ve arkadaşlarının (365) ülkemizde yaptığı çalışmada aHÜS hastalarının %70,5'i Ecu almıştır. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde aHÜS hastalarında Ecu kullanma oranı %66,6 idi. Çok sayıda vaka ve yayınlanmış prospektif klinik çalışma Ecu'nun aHÜS'de etkin olduğunu göstermiştir (167, 443, 444). Çalışmamızda aHÜS hastalarımızın dördü Ecu aldı. Ancak bir hastada Ecu dirençli DGKE mutasyonu mevcuttu. Diğer hastalardan ikisi Ecu'yu erken dönem aldı. Bu hastaların biri öldü. Diğer hasta Evre 2 KBY olarak izlendi. Bir hastamıza Ecu geç dönemde verilmesine rağmen sekelsiz olarak izlendi. Atipik HÜS hastalarımızda eculizumabın prognoza olumlu katkısını gösteremedik. Bunun sebebi hasta sayımızın azlığı, birinin çok nadir görülen Ecu dirençli DGKE mutasyonuna sahip olması ve kötü prognoz gösteren üç hastamızın da ciddi hastalık kriterlerine sahip olması olabilir.

Maliyet analizi yapıldığında Ecu'nun hasta başı maliyetinin periton diyalizi ve hemodiyalize göre yüksek olduğunu gösterdik. Eculizumab sonrası diyaliz bağımlılığından kurtulan hastaların kronik diyaliz ve SDBY komplikasyonlarının olmayacağı, KBY'nin getirdiği hayat boyu diyaliz ihtiyacı, renal transplantasyon gereksinimi ve ilaç kullanımının ortadan kalkacağı böylece Ecu'nun hem hastaların yaşam kalitesine olumlu katkı sağlayacağı hem de ülkemize olan maliyetin uzun vadede daha az olacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle STEC HÜS olgularında uzamış renal bulgular varlığında Ecu kullanmanın tedaviye olumlu katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında Ecu'nun plazma tedavisine üstünlüğünü gösterilemezken, uzamış diyaliz ihtiyacı, infantil HÜS ve nörolojik



tutulmuş durumda sınırlı sürede Ecu vermenin hastalığın gidişatına olumlu katkısı olduğunu gösterdik. Bu nedenle seçilmiş olgularda erken dönemde Ecu kullanımının uygun olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda sayı azlığı nedeniyle Ecu'nun aHÜS'e olumlu katkısını gösteremedik. Ancak literatürde aHÜS hastalarında tekrarlayan atakların neden olacağı KBY'yi önlemek amacıyla Ecu kullanımını önerilmektedir.

Hemolitik üremik sendromda mortalitenin tarihsel olarak azaldığı gözlenmiştir. Gasser ve arkadaşlarının (17) 1955 yılında tanımladığı mortalite oranı %100 iken zamanla plazma ve diyaliz tedavileri ile mortalite azalmıştır. Lorient ve arkadaşlarının (445) STEC HÜS hastalarında yapmış olduğu çalışmada ölüm oranı %7, Tarr ve arkadaşlarının (370) yaptığı çalışmada %6,1, Spizzirri ve arkadaşlarının (102) yapmış olduğu çalışmada %2,5, Decluct ve arkadaşlarının (369) çalışmasında %1,4 olarak raporlanmıştır. Malla ve arkadaşlarının (385) yaptığı çalışmada STEC HÜS'te ölüm oranı %27, ülkemizden Ekinci ve arkadaşlarının (368) yaptığı çalışmada %4,2 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda STEC HÜS mortalite oranı %15,5 idi. Ölen hastaların %77,8'si DPH ve ilişkili yan etkiler nedeniyle kaybedildi. Akciğer tutulumu olmaksızın STEC HÜS mortalite oranımıza bakıldığında %4 olup literatürde ki mortalite oranıyla benzerdi.

Sellier ve arkadaşlarının (106) 46 aHÜS'lü hastalarda yaptığı çalışmada mortalite %9, Fizpatrick ve arkadaşlarının (366) yaptığı çalışmada %25 olarak raporlanmıştır. Malla ve arkadaşlarının (385) yaptığı çalışmada aHÜS hastalarında mortalite oranı %85, Fremeaux ve arkadaşlarının (120) yapmış olduğu aHÜS çalışmasında çocuk hastalarda mortalitenin %6,7, erişkin hastalarda %0,8 olduğu gösterilmiştir. Beşbaş ve arkadaşlarının (365) ülkemizde yaptıkları aHÜS çalışmasında ise mortalite oranı %2 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda aHÜS mortalite oranı %28,6 idi ve hepsi pulmoner hemorajiden kaybedildi. Pulmoner hemorajisi olmayan hastaların hiçbiri kaybedilmedi. Ülkemizdeki aHÜS çalışmasına göre yüksek mortalite oranı saptanmasını hasta sayımızın az olmasına ve çalışmamızdaki hastalarda yaygın olarak DPH görülmesine bağlayabiliriz.

Siegler ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmada HÜS atağı sonrası ortalama 9,6 (5-18) yıl takip edilen hastaların %61'i tamamen normal olarak izlenmiştir. Normal GFR'ye sahip olup proteinüri saptanan hasta oranı %11 ve GFR düşüklüğü

olan hasta oranı ise %28 gösterilmiştir. Atak sonrası SDBY gelişen hasta oranı %1,7 olarak raporlanmıştır. Spizzirri ve arkadaşlarının (102) 1968-1984 yılları arasında yaptığı çalışmada ortalama 13 (10-19,8) yıl takip edilen hastaların %62,7'sinde tam düzelme görülmüştür. Normal GFR'ye sahip olup proteinüri veya hipertansiyon görülen hasta oranı %17,7 ve GFR düşüklüğü görülen hasta oranı %19,5 olarak gösterilmiştir. Atak sonrası SDBY gelişme oranı ise %3,4 olarak rapor edilmiştir. Small ve arkadaşlarının (446) yaptığı çalışmada 92 HÜS hastasının %72'si tam düzelme, %28'sinde GFR'de azalma ve %1'inde ise atak sonrası SDBY raporlanmıştır. Arjantinde 2007 yılında yapılan bir çalışmada 130 HÜS hastasının %63,9'unda tam düzelme görülmüştür. Normal kreatinin düzeyi ile birlikte proteinüri veya hipertansiyon ile izlenen hasta oranı %32,3, GFR'de azalma görülen hasta oranı ise %3,8 olarak raporlanmıştır (447). Son yıllarda yayınlanan bir makalede ise hastaların %85,3'ünde tam düzelme rapor edilmiştir Normal GFR düzeyine sahip ancak proteinüri veya hipertansiyon gözlenen hasta oranı %9,8, GFR'de azalma gösteren hasta oranı %4,9 olup hastaların hiç birinde SDBY görülmediği raporlanmıştır (379).

Diğer çalışmalara kıyasla atak sonrası tam düzelme gösteren hasta oranımız benzer idi. Renal fonksiyonları etkilenen hasta oranına bakıldığında GFR'de azalma gösteren hasta sayımız diğer çalışmalara oranla daha az olup GFR normal iken proteinüri veya hipertansiyon gösteren hasta sayısı artmış idi. Bu durum müdahale edilebilir olgulardaki etkin tedavinin renal sekeli hafifletebildiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda renal prognozun diğer çalışmalara göre daha iyi seyrettiği saptanmıştır.

Beşbaş ve arkadaşlarının (365) ülkemizde yaptığı aHÜS çalışmasında GFR normal olan hasta oranı %77,7, Siegler ve arkadaşlarının (367) çalışmasında %87 olarak raporlanmıştır. Çalışmamızdaki aHÜS hastalarının %80'i tamamen normal GFR düzeyine sahipti. Bu oran literatür ile uyumlu idi.

Siegler ve arkadaşları (367) STEC ve aHÜS prognozunu değerlendirdikleri bir çalışmada her iki grup arasında kronik renal sekel açısından farklılık olmadığını rapor etmiştir. Biz de benzer şekilde STEC HÜS ve aHÜS arasında kronik renal sekel açısından farklılık olmadığını saptadık.

## 5.1. Renal Fonksiyonel Rezerv Testi

Akut protein yüküne verilen böbrek yanıtı, RFR'yi değerlendirmek için kullanılmıştır, ancak sonuçlar diyetteki protein alımından ve başlangıçtaki böbrek fonksiyonundan etkilenebilir. Diyetteki protein alımındaki kronik değişiklikler de filtrasyon hızını değiştirir. GFR ile RFR arasında lineer bir ilişki olmadığını ve GFR düşmeden çok önce RFR'nin düştüğünü bildiren çalışmalar vardır. Bu nedenle, RFR'de saptanan düşüklüğün, renal işlevlerde gelişebilecek bir bozulmanın erken uyarıcılarından biri olarak değerlendirilmelidir.

Fioretto ve arkadaşlarının (448) diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada oluşturduğu sağlıklı kontrol grubundaki çocukların tamamı akut protein yükselmesi sonrası pozitif RFR göstermiştir. Perelstein ve arkadaşlarının (16) çalışmasında HÜS hastalarının %35'inde RFR'nin pozitif olduğunu rapor edilmiştir. Tufro ve arkadaşlarının (449) çalışmasında ise HÜS hastalarının %91,6'sı pozitif RFR göstermiştir. Çalışmamızda HÜS hastalarının %64,7'sinde RFR'in pozitif olduğunu gördük. Sağlıklı bireylerinin tamamında akut protein yüklemesine pozitif RFR göstermesi beklenirken diğer HÜS çalışmalarında da olduğu gibi çalışmamızda da pozitif RFR gösteren hasta sayısının azaldığını gösterdik.

Sağlıklı insanlarda akut protein yüklemesi ile GFR'deki artışın ortalama %18-68 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı kontrol grubunda GFR artışı Fioretto ve arkadaşlarının (448) çalışmasında %18, Brouhard ve arkadaşlarının (450) çalışmasında %47, Semiz ve arkadaşlarının (360) çalışmasında %60,1, Molina ve arkadaşlarının (451) çalışmasında %68 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu oluşturmadığımız için bunu değerlendiremedik. Ancak literatürde tüm çalışmalarda sağlıklı insanlarda akut protein yüklenmesi ile GFR'de en az %18 ve üstü artışlar saptandığından literatürde belirtilen alt sınırı RFR yanıtı için alt değer olarak kullandık.

Tufro ve arkadaşlarının (449) HÜS hastalarında yaptığı çalışmada ortalama GFR artışı %61,1, Perelstein ve arkadaşlarının (16) HÜS hastalarında yaptığı çalışmada GFR artışı %4 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda GFR artış yüzdesini ortalama  $55,87 \pm 47,9$  (2,8-160) olarak Tufro ve arkadaşlarının çalışmasındakine benzer bulduk. Çalışmamızdaki GFR artış yüzdesi Perelstein ve arkadaşlarının

çalışmasına göre daha yüksek idi. Perelstein ve arkadaşları (16) protein yüklenmesine yetersiz GFR yanıtı vermesini hastalığın akut evresindeki anüri süresiyle ilişkilendirmiş ve anüri süresi uzun olanlarda protein yüklemesine yanıtın az olduğunu rapor etmiştir. Çalışmaya aldıkları hastaların %64,7'sinde akut dönemde anüri olup ortalama anüri süresi 8,7 gün olarak rapor etmiştir. Biz de çalışmamızda anüri süresinin RFR testi negatif olan hastalarda RFR testi pozitif olan hastalara göre daha uzun olduğunu gösterdik ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulamadık. Perelstein ve arkadaşları gibi anüri süresinin GFR artışını negatif yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Perelstein ve arkadaşlarının çalışmasına göre hastalarımızdaki GFR artış yüzdesinin daha yüksek olmasını çalışmamızdaki hastaların daha az ve kısa süreli anüri göstermesine bağladık.

Perelstein ve arkadaşlarının (16) HÜS hastalarında yapmış olduğu çalışmada ortalama bazal GFR düzeyi 131 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> iken protein yükleme sonrası 1. saatte 124 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 2. saatte 125 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ve 3. saatte 134 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olduğu rapor edilmiştir. Başlangıçtaki artışın ortalama yüzdeleri sırasıyla oral protein yüklemesinden bir, iki ve üç saat sonra %-1, %2 ve %4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama bazal GFR düzeyi 122,84 (90-148), 1. saatte 105,38 (62-178) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 2. saatte 127,94 (52-182) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 3. saatte 160,29 (71-302) ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> idi. Oral protein yüklemesinden sonraki GFR artışın ortalama yüzdeleri bir, iki ve üç saatte sırasıyla %-14, %6 ve %31 idi. Bu farklılığın anüri varlığı ve süresinin çalışmamızda daha az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Semiz ve arkadaşları (360) mikroalbuminüri saptanan hastalarda GFR artışının çok daha düşük olduğunu (%20,4 ve %29,8) göstermiştir. Ancak mikroalbuminüri vakalarının sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak analiz yapılmamıştır. Bilo ve arkadaşları (452) da protein yüklemesini takiben mikroalbuminürik hastalarda normoalbuminürik olgulara kıyasla çok daha düşük GFR artışı bildirmiştir. Çalışmamızda da mikroalbuminüri düzeyi RFR testi negatif olan hastalarda daha yüksek saptandı. Mikroalbuminürik hastalarda GFR artış yüzdesi ortalama %48,26±47,17 (3-142) iken mikroalbuminürik olmayan hastalarda GFR artışı yüzdesi ortalama %74,14±49,9 (29-160) idi. Mikroalbuminüride GFR

artışının daha az olduğunu göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptayamadık. Bu durum hasta sayımızın azlığından kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak sağlıklı çocuklarda %100 olması gereken RFR pozitifliğinin ve %20'yi aşması beklenen GFR yanıtının HÜS hastalarında düşük olduğunu, klinik ve rutin laboratuvar testleri ile iyileşmiş olduğu düşünülen olguların böbreklerinde TMA'ya ikincil kalıcı hasarın bulunduğunu gözlemledik. Bu hasarlanmanın klinik önemi uzun süreli izlemlerle ortaya çıkarılacaktır.

## 5.2. Mangan ve HÜS İlişkisi

Çalışmamız Mn düzeyi ile STEC HÜS ilişkisini inceleyen ilk klinik çalışmadır. Mangan maruziyetinin GPP130'un yapısını bozduğu ve Stx/Stx1'i lizozomlara sokarak toksik etkisini yok ettiği deneysel olarak gösterilmiştir (12). Bu veriden hareketle Mn seviyesi düşük olan çocukların STEC enfeksiyonu sonrası HÜS'e yakalanma oranının daha yüksek olduğu hipotezi öne sürülebilir. Çalışmamız HÜS gelişen hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiş olup, STEC enfeksiyonu geçiren popülasyonda Mn düzeyi ölçümü yapılmadığı için çalışmamızda bu hipotez test edilmemiştir.

Mangan atılımının büyük bir kısmı karaciğer daha az bir kısmı böbrek ile olmaktadır. Geçmiş çalışmalarda kronik üremide Mn düzeyi ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Hosokawa ve arkadaşları, (453) kronik hemodiyaliz hastalarında Mn düzeyinin düşük olduğunu ve bu düşüklüğün total serum protein seviyesi ile korele seyrettiğini bildirmişlerdir. Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında Mn seviyelerinin düşük olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (454-456). Bu çalışmalar diyaliz yapılan hastalarda Mn düzeyini test etmiş olup diyalizat sıvısının Mn içermemesine nedeniyle diyalizat ile Mn kaybına bağlı serum Mn düzeyinin düşmesi öngörülebilir bir durumdur.

Çalışmamıza başlamadan önce diyalize girmeyen üremik hastalarda Mn düzeyinin ölçüldüğü sadece bir çalışmaya rastladık. Bu çalışmada ise diyalize girmeyen üremik hastaların Mn seviyesinin hafifçe arttığı rapor edilmiştir (457). Çalışmamız sürerken Sanchez-Gonzalez ve arkadaşları (458) 2015 yılında prediyaliz KBY hastalarında Mn düzeyini ölçen bir çalışma yapmış ve Mn seviyesinin artmış

olduğunu saptamıştır. Bu durumun Mn'in bir kısmının renal yol ile atılıyor olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bizim çalışmamız akut böbrek yetmezliğinde Mn düzeyinin analiz edildiği ilk klinik çalışmadır. Daha önce akut böbrek yetmezliğinde Mn düzeyinin bakıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda STEC HÜS hastalarının tanı anındaki serum Mn düzeyi, diyaliz öncesi herhangi bir renal replasman tedavisi uygulanmadan analiz ettik. Biz de kronik böbrek yetmezliğine benzer şekilde akut böbrek yetmezliği olan prediyaliz hastalarının Mn düzeylerinin aynı yaştaki sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterdik. Ancak literatürde akut böbrek yetmezliği hastalarında yapılmış başka çalışma olmadığından tartışmamızı sınırlandırmıştır. Bu nedenle akut böbrek yetmezliği ile serum Mn ilişkisini göstermek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sanchez-Gonzalez ve arkadaşları (458) prediyaliz KBY hastalarında serum Mn düzeyinin kreatinin klerensi ile negatif, serum kreatinin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir. Koh ve arkadaşlarının (459) yaptığı çalışmada serum Mn düzeyi ile GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda Sanchez-Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde serum Mn düzeyi ile GFR arasında negatif korelasyon ve serum kreatininini arasında ise pozitif korelasyon gösterilmiştir. Plazma kreatinin düzeyi arttıkça ve GFR düzeyi azaldıkça Mn seviyesinin arttığını gösterdik.

Aşırı Mn maruziyeti veya eksikliği çocuklarda zararlı etkilere neden olabilir (346, 460). Yeterli miktarda Mn'in alınması genellikle dengeli bir diyetle sağlanır. Çocuklar, erişkinlere kıyasla daha yüksek Mn absorpsiyon oranına sahiptir. Manganın öncelikle sinir sistemini hedef aldığı ve aşırı miktarda Mn'a maruz kalmış kişilerde nöromusküler ve bilişsel işlev üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Mangana toksisitesinde davranışsal sorunların artması, sözel ve tam ölçekli zeka puanı (IQ) skorlarının azalması, dikkat eksikliği, okul başarısında azalma ve ensefalopati gibi durumlar görülebilmektedir (348, 349, 461, 462). Mangana toksisitesine benzer şekilde ABY'de de üremiye ikincil ensefalopati, periferik nöropati ve miyopati gibi birçok nörolojik problemler görülebilmektedir (463).

Diğer akut böbrek yetmezliği hastalarına oranla HÜS hastalarında daha sık ve daha ağır nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Etiyopatogeneizde üreminin ciddiyeti, trombositopeni, yüksek beyaz küre sayısı, hipertansiyon, hipervolemi gibi pek çok etmenler suçlansa da bunların hiç birinin varlığı ile doğrudan ilişkisi ortaya konamamıştır (61, 400). Çalışmamızda nörolojik tutulumu olan HÜS hastalarının Mn düzeylerinin hem kontrol hem de nörolojik tutulumu olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazla artmış olduğunu gösterdik. Mangan maruziyetinin beyin GABA içeriğini azalttığı, konvüzyon eşiğini düşürdüğü ve nöbet süresini uzattığı deneysel olarak gösterilmiştir (464). Bizim olgularımızda da sık görülen nörolojik bulgu konvüzyonlar şeklindeydi. Mangan toksisitesinin hedef organı beyin olup başlıca bazal gangliyonlarda birikir ve manganizm olarak adlandırılan nörotoksik bulgularla seyreden bir hastalığa neden olur (465). Hastalarımızda en sık saptanan nöroradyolojik bozukluğun bazal gangliyonlar ve periventriküler beyaz cevherde sinyal artışları olduğu göz önüne alındığında hipermanganezeminin ağır nörolojik semptomlara katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda akut böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda sağlıklı gruba göre kıyaslandığında ortalama beş gün gibi kısa sürede Mn düzeyinin 10 kattan daha fazla arttığı gösterdik. Bu artışı, eser element olan Mn'in sadece renal atılımının azalması ile açıklamak güçtür. Mangan hücre içinde, özellikle eritrositlerde ve endotelde yüksek konsantrasyonda bulunan bir eser elementtir (466). Hastalarımızda görülen hipermanganezemi hemoliz başta olmak üzere endotel dahil hücre harabiyetinin olduğu olaylar ile açıklanabilir. Hemolitik anemi, orak hücreli anemi gibi eritrosit yıkımı ile giden ancak böbrek yetmezliğinin eşlik etmediği hastalarda da Mn düzeyinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (467, 468). Ancak bu çalışmalarda Mn düzeyi sadece iki ile üç kat kadar artmış olup, artışın HÜS hastalarımızdaki kadar yüksek olmayışı bu hastalarda böbrek yetmezliğinin eşlik etmiyor olması ile açıklanabilir. Sonuç olarak HÜS hastalarında nörolojik tutulumun diğer akut böbrek yetmezliği ile gelen hastalardan daha fazla görülmesini etkileyen bir faktör de hemoliz ve hücre harabiyeti sebebiyle Mn düzeylerinin fazla yükselmesi olabileceğini düşündüren bazı kanıtlar elde ettik. Ancak bu konuyu açıklığa kavuşturmak için hem hemolizin tetiklemediği akut böbrek hasarında hem de HÜS

hastalarında serum Mn düzeyleri ile nörolojik bulguların ilişkisini irdeleyen daha geniş klinik araştırmaların yapılması gereklidir.





## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemolitik Üremik Sendromlu hastaların retrospektif ve prospektif analizinin, renal fonksiyonel rezervlerinin ve STEC HÜS gelişimi ile Mn düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmamızın sonuçları aşağıda belirtilmiştir;

1. Çalışmamız Temmuz 2012- Aralık 2016 tarihleri arasında yapılmış olup son 36 ayı prospektiftir. Olguların 23'ü (%36) prospektif izlem başladıktan sonra çalışmaya dahil olmuştur.
2. Çalışmada 36 (%56,2) kadın, 28 (%43,8) erkek olmak üzere toplam 64 hastada 65 atak değerlendirildi. Tüm hastaların yaş ortalaması  $78,33 \pm 59,06$  (6-201) ay olup, olguların %90,6'sı STEC HÜS, %9,4'ü aHÜS idi.
3. Elli sekiz (%90,6) hastaya STEC HÜS tanısı konuldu. Ortalama yaşları  $84,1 \pm 59,6$  (6-201) ay idi. Ayrıntılı olarak incelendiğinde salgın dönemindeki hastaların yaş ortalamasının  $95,5 \pm 57,3$  (7-201) ay, sporadik dönemde ki hastaların ise  $60,7 \pm 59$  (6-176) ay idi. Salgın döneminde hastaların yaş ortalamasının sporadik vakalara göre daha yüksek olduğu bulundu.
4. Altı (%9,4) hastaya aHÜS tanısı konuldu. Ortalama yaşları  $30,28 \pm 18,72$  (11-55) ay idi. aHÜS başlangıç yaşı STEC HÜS başlangıç yaşına göre anlamlı derecede düşüktü. aHÜS grubunda akraba evliliği %28,6 idi.
5. İnfantil HÜS tanısı alan 20 (%30,8) hasta vardı. İnfantil HÜS'lerin %40'ı bir yaş altında idi. İnfantil HÜS olgularının %20'si (4/20) aHÜS, %80'i (16/20) STEC HÜS idi.
6. Beş hasta atak sırasında izlemleri başka merkezde devam edecek şekilde takipten çıkarıldı. Atak sonrası 49 hasta hastanemizde uzun süreli takiplerine devam etti. Olgulardan birinin 11 ay sonra atağı tekrarladı ve ikinci atak sırasında öldü. Toplam 11 (%16,9) hasta atak sırasında öldü. Ölüm oranı STEC HÜS'te %15,5, aHÜS'te %28,6 idi.
7. Hastaların başvuru yıllarına göre dağılımına bakıldığında 2012 yılında 25 (%38,5) hasta, 2013 yılında 17 (%26,2) hasta, 2014 yılında 13 (%20) hasta, 2015 yılında 3 (%4,6) hasta, 2016 yılında 7 (%10,8) hasta

mevcuttu. 2012 yılında Trabzon, 2013 yılında Artvin'in Borçka ilçesinde salgın olduğu görüldü.

8. Vakaların çoğu (%70,8) Temmuz ve Ekim ayları arası başvurarak geç yaz ve sonbahar mevsimlerinde ağırlıklı olan mevsimsel bir dağılım gösterdiği bulundu.
9. Kurban bayramından sonra STEC HÜS sıklığında artış görülmedi.
10. Antibiyotik öyküsü sorgulanan 46 hastanın 26'sı (%56,5) en az bir çeşit antibiyotik kullanmıştı. Bu olgulardan 32'sinin (%69,9) kanlı ishali olup bunların 22'si (%68,8) başvuru öncesi en az bir çeşit antibiyotik kullanmıştı. Kanlı ishal varlığı ile antibiyotik kullanım öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,027).
11. Atipik HÜS olgularında ishalin %57 (4/7) ve üst solunum yolu enfeksiyonunun %28,6 (2/7) oranında tetikleyici olduğu gösterildi.
12. Shiga toksin ilişkili HÜS tanısı alan hastaların %85,7'inde prodromal ishal, %66,1'inde kanlı ishal vardı. İshal ile STEC HÜS gelişme arasındaki süre ortalama  $4,88 \pm 2,18$  (1-10) gün idi.
13. Tüm STEC HÜS hastalarında karın ağrısı, kusma, ishal, kramp gibi en az bir GİS ile ilişkili semptom vardı. aHÜS hastalarının ikisinde GİS ilişkili semptom yoktu. GİS ilişkili semptom varlığı aHÜS tanısını ekarte ettirmezken, yokluğunun aHÜS düşündürecek önemli bir kriter olabileceği sonucuna vardık.
14. Gastrointestinal semptom başlangıcı ile HÜS gelişimi arasındaki sürenin ciddi hastalarda ortalama  $4,17 \pm 1,94$  (1-7) gün, ciddi olmayan hastalarda  $5,6 \pm 2,45$  (2-10) gün olduğu ve ciddi hastalardaki bu sürenin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu görüldü (p:0,028). Literatürden farklı olarak sadece ishal değil, hastalık ile GİS ilişkili semptom arasındaki süre de kısaldığında HÜS'ün ciddi seyrettiğini saptadık.
15. Başlangıçta ishal olmayan 10 hastanın yedisinin gaita tetkiki çalışma için uygun olup 4'ünde (%57,1) Stx1 veya Stx2 saptandı. Başlangıçta ishali olan 55 hastanın 34'ünün gaita tetkiki çalışma için uygun olup bu hastaların 13'ünde (%38,2) EHEC pozitifliği saptandı. İshalin olması veya olmaması ile Stx varlığı arasında anlamlı ilişkisi bulunmadı

(p:0,390). Bu nedenle tüm HÜS hastalarında EHEC taramasının yapılmasını önermekteyiz.

16. Çalışmamızda ciddi hastalık kriterlerini taşıyan 32 olgu, akut dönemde ölen 11 olgu ve kötü prognoz gösteren 32 olgu vardı.
17. Ciddi hastalık ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde; başvuruda LDH, kreatinin, GFR düzeyi ve maksimum beyaz küre, LDH, kreatinin düzeyinin, ciddi hastalık ile ilişkisi olduğu görüldü. Bir diğer laboratuvar bulgusu olan C3 düşüklüğü varlığının ciddi hastalarda anlamlı derece sık olduğu gösterildi
18. Ölüm ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde; minimum trombosit sayısı ve maksimum beyaz küre sayısının, anüri varlığı ve süresinin ölüm ile ilişkili olduğu; trombosit sayısının  $30.000/mm^3$ 'ün altında ve beyaz küre sayısının  $20.000/mm^3$ 'ün üstünde olmasının ölüm riskini artırdığı bulundu.
19. Kötü prognoz ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde; maksimum beyaz küre sayısı  $20.000/mm^3$ 'ün üstünde olan hastaların kötü prognoz gösterdiği bulundu. Anüri varlığı ve süresinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösterdik.
20. Çalışmamızdaki tüm hastaların nörolojik tutulum oranı %43,1, STEC HÜS hastalarının nörolojik tutulum oranı %43,1, aHÜS hastalarının nörolojik tutulum oranı %42,9 idi. Çalışmamızda nörolojik tutulumun en yaygın görülen böbrek dışı tutulum olduğunu gösterdik. İzole nörolojik tutulumun ölüm ve kötü prognoz ile ilişkisi gösterilemezken ağır nörolojik tutulum varlığında ölüm anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. En sık saptanan görüntüleme bulgusu bazal gangliyonlarda sinyal artışları idi.
21. Çalışmamızda tüm HÜS vakalarında akciğer tutulumu görülme oranı %18,5 idi. Bu oran STEC HÜS'te %15,5 aHÜS'te %28,6 idi. Akciğer tutulumu olan olgularımızda ölüm oranı %75 olup tümü DPH'ye bağlı idi ve DHP'li olan tüm hastalar kaybedildi. Çalışmamızda akciğer tutulumu ile ölüm ve kötü prognoz arasında önemli bir ilişki vardı.

22. Sonuç olarak HÜS hastalarımızda DPH ve buna bağlı mortalite oranı literatüre oranla anlamlı derecede yüksektir. Etiyolojide sebep olabilecek klinik, laboratuvar ve tedaviye yönelik parametreler ayrıntılı olarak değerlendirilmiş olup pulmoner hemoraji öncesi trombosit sayısının kanamayan diğer ciddi hastalardan anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Yaygın mikrovasküler hasar ve üremiye ikincil trombosit fonksiyon bozukluğu varlığında trombositopeninin pulmoner hemorajiyi tetiklediği kanaatine varılmıştır. Bu nedenle bu hastalara klinik kanama bulguları olmadan trombosit verilmesinin uygun olacağını düşündük.
23. Çalışmamızdaki tüm hastalardaki pankreatit görülme oranı %7,7, STEC HÜS hastalarında %8,6 idi. aHÜS hastalarının hiç birinde pankreatit görülmedi. Pankreatitin literatürde de belirtildiği gibi önemli mortalite ve morbiditeye neden olmadığını saptadık. Ancak bir olgumuza bilier pankreatit nedeniyle kolesistektomi yapıldı.
24. Bizim çalışmamızda C3 düşüklüğü oranı STEC HÜS hastalarında literatür ile uyumlu olarak %37,5 idi. aHÜS hastalarındaki C3 düşüklüğü oranı ise %85,7 bulundu. STEC ve aHÜS hastaları hipokomplementemi varlığı açısından karşılaştırıldığında aHÜS’de anlamlı derecede fazla olduğu görüldü. Hipokomplementemi varlığı aHÜS’ü kuvvetle düşündürürken STEC HÜS hastalarında da atak döneminde C3 düşüklüğünün görülebildiğini teyit ettik. Her hipokomplementeminin aHÜS olarak değerlendirilmemesi ancak uzun süreli takiplerinin yapılması gerektiğini düşündük.
25. Shiga toksin ilişkili HÜS hastalarında Ecu’nun plazma tedavisine üstünlüğünü gösteremezken, seçilmiş hastalarda sınırlı doz Ecu kullanımının diyaliz bağımlılığını sona erdirdiğini gördük. Bu nedenle seçilmiş STEC HÜS olgularda sınırlı doz Ecu kullanımının uygun olduğunu düşünmekteyiz.
26. Erken (<8 gün) Ecu alan olguların renal prognozlarının geç (>21 gün) Ecu alan olgulara göre daha iyi olduğunu erken Ecu kullanımının diyaliz süresini kısalttığını gördük.

27. Bir hastamızda Ecu dirençli DGKE mutasyonu saptanmış olup Ecu'ya beklenen olumlu yanıtın gözlenmediği aHÜS hastalarında Ecu dirençli mutasyonlar akla getirilmelidir.
28. Çalışmamızda atak sonrası bazal serum kreatinin seviyeleri normal olan olguların 29'una izleminin ortalama  $21,28 \pm 9,11$  (7-32) ayında RFR testi yapıldı. Sekiz hasta bazal hiperfiltrasyon, 4 hasta bazal GFR'nin düşük olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Değerlendirmeye aldığımız 17 hastanın altısı (%35,3) negatif RFR, 11'i (%64,7) pozitif RFR gösterdi.
29. Sağlıklı bireylerinin tamamında akut protein yüklemesi sonrası pozitif RFR beklenirken çalışmamızda RFR testine HÜS hastaları yetersiz yanıt verdi. Anüri süresinin RFR testi negatif olan hastalarda RFR testi pozitif olan hastalara göre daha uzun idi. Ancak bu farklılık istatistiksel anlamlılık taşııyordu.
30. Çalışmamızda mikroalbuminürik hastalarda GFR artışı ortalama  $\%48,26 \pm 47,17$  (3-142) iken mikroalbuminürik olmayan hastalarda ortalama  $\%74,14 \pm 49,9$  (29-160) idi. Mikroalbuminüride GFR artışı daha az olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptayamadık. Hastaların izleminde mikroalbuminürinin önemli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.
31. Renal fonksiyonel rezerv testi, standart tanı yöntemlerinin öngöremediği renal hasarın tespit edilmesine olanak sağlayan önemli bir test olup RFR'i düşük saptanan hastaların daha yakın izlenmesini önermekteyiz.
32. Çalışmamız HÜS atağı sırasında Mn düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Hastaların diyaliz öncesi Mn düzeylerinin aynı yaştaki sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gösterdik.
33. Çalışmamızda serum Mn düzeyi ile GFR arasında negatif korelasyon ve serum kreatinini arasında ise pozitif korelasyon mevcuttu. Plazma kreatinin düzeyi arttıkça ve GFR düzeyi azaldıkça Mn seviyesi artmaktaydı.
34. Nörolojik tutulumu olan HÜS hastalarının serum Mn düzeyleri hem kontrol grubundan hem de nörolojik tutulumu olmayan HÜS hastalarından 10 kat ve daha yüksek idi. Nörolojik tutulumu olmayan

HÜS hastaları ile kontrol grubu arasında Mn düzeyleri açısından farklılık saptanmadı.

35. Hipermanganezeminin nörotoksik olduğu, Mn'in eritrosit ve endotelde yoğun olarak bulunduğu, Mn'in özellikle bazal gangliyonlarda biriktiği ve hastalarımızda en sık saptanan görüntüleme bulgusunun bazal gangliyonlar ve periventriküler beyaz cevherde sinyal artışı olduğu göz önüne alındığında; HÜS'e bağlı nörolojik tutulumun hipermanganezemi ile ilişkisi olabileceği ve bu konuda daha geniş klinik araştırmalar yapılması gerektiğini düşündük.



## 7. KAYNAKLAR

1. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006;70(3):423-431.
2. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008;3(1):249-277.
3. Geerdink LM, Westra D, Van Wijk JA, Dorresteyn EM, Lilien MR, Davin JC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1283-1291.
4. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1035-1050.
5. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9464):1073-1086.
6. Verweyen HM, Karch H, Brandis M, Zimmerhackl LB. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: following transmission routes. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(1):73-83.
7. Shiga K. Ueber den dysenteriebacillus (*Bacillus dysenteriae*). *Zentbl Bakteriol.* 1898;24(1):817-828.
8. Kleanthous H, Smith H, Scotland S, Gross R, Rowe B, Taylor C. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles, 1985-8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 2: Microbiological aspects. *Arch Dis Child.* 1990;65(7):722-727.
9. Strockbine NA, Jackson M, Sung L, Holmes R, O'Brien AD. Cloning and sequencing of the genes for Shiga toxin from *Shigella dysenteriae* type 1. *J Bacteriol.* 1988;170(3):1116-1122.
10. Milford D, Taylor C, Guttridge B, Hall S, Rowe B, Kleanthous H. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985-8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 1: Clinical and epidemiological aspects. *Arch Dis Child.* 1990;65(7):716-721.
11. Puri S, Bachert C, Fimmel CJ, Linstedt AD. Cycling of early Golgi proteins via the cell surface and endosomes upon luminal pH disruption. *Traffic.* 2002;3(9):641-653.
12. Mukhopadhyay S, Redler B, Linstedt AD. Shiga toxin-binding site for host cell receptor GPP130 reveals unexpected divergence in toxin-trafficking mechanisms. *Mol Biol Cell.* 2013;24(15):2311-2318.

13. Pleban P, Pearson KH. Determination of manganese in whole blood and serum. *Clin Chem.* 1979;25(11):1915-1918.
14. Masuda M, Braun-Sommargren M, Crooks D, Smith DR. Golgi phosphoprotein 4 (GPP130) is a sensitive and selective cellular target of manganese exposure. *Synapse.* 2013;67(5):205-215.
15. Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3(7):1371-1377.
16. Perelstein E, Grunfield B, Simsolo R, Gimenez M, Gianantonio C. Renal functional reserve compared in haemolytic uraemic syndrome and single kidney. *Arch Dis Child.* 1990;65(7):728-731.
17. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1955;85(38-39):905-909.
18. Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol.* 2015;63(3):136-143.
19. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002;347(8):589-600.
20. Symmers WS. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. *Br Med J.* 1952;2(4790):897-903.
21. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics.* 16th ed. United States Philadelphia: WB Saunders company; 2000.
22. Rosove MH. Thrombotic microangiopathies. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):797-805.
23. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001;60(3):831-846.
24. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):15-39.
25. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol.* 2013;2(3):56-76.
26. Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Educ Program.* 2012;2012:617-625.



27. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60-90.
28. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic–uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1676-1687.
29. Bertholet-Thomas A, Ranchin B, King LA, Bacchetta J, Belot A, Gillet Y, et al. Post-diarrheal haemolytic uremic syndrome: When shall we consider it? Which follow-up? *Arch Pediatr.* 2011;18(7):823-830.
30. Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Spartà G, Schmid H, Bianchetti MG, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997–2003. *Eur J Pediatr.* 2010;169(5):591-598.
31. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol.* 2013;2(3):56-76.
32. Boyd B, Lingwood C. Verotoxin receptor glycolipid in human renal tissue. *Nephron.* 1989;51(2):207-210.
33. Ruggenti P, Remuzzi G. A German outbreak of haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2011;378(9796):1057-1058.
34. Buchholz U, Bernard H, Werber D, Böhmer MM, Remschmidt C, Wilking H, et al. German outbreak of *Escherichia coli* O104: H4 associated with sprouts. *N Engl J Med.* 2011;365(19):1763-1770.
35. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin–producing *Escherichia coli* O104: H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med.* 2011;365(19):1771-1780.
36. Elliott E, Robins-Browne RM, O'loughlin EV, Bennett-Wood V, Bourke J, Henning P, et al. *Arch Dis Child.* 2001;85(2):125-131.
37. Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, Gianviti A, De Petris L, Edefonti A, et al. Shiga toxin–producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic uremic syndrome, Italy, 1988–2000. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(1):106-108.
38. Thorpe CM. Shiga Toxin Producing *Escherichia coli* Infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1298-1303.
39. Bhimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwazulu/Natal. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(5):560-564.
40. Morduchowicz G, Huminer D, Siegman-Igra Y, Drucker M, Block CS, Pitlik SD. *Shigella* bacteremia in adults: a report of five cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1987;147(11):2034-2037.

41. Date A, Raghupathy P, Jadhav M, Pereira SM, Shastry JC. Outcome of the haemolytic-uraemic syndrome complicating bacillary dysentery. *Ann Trop Paediatr*. 1982;2(1):1-6.
42. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tarr PI, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers: The Washington experience. *JAMA*. 1994;272(17):1349-1353.
43. Ulinski T, Lervat C, Ranchin B, Gillet Y, Floret D, Cochat P. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of *Escherichia coli* O157. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(9):1334-1335.
44. Stritt A, Tschumi S, Kottanattu L, Bucher BS, Steinmann M, von Steiger N, et al. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of a low-pathogenic stx2b harboring Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):114-116.
45. Vaillant V, Espié E, de Valk H, Durr U, Barataud D, Bouvet P, et al. 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(7):650-653.
46. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Hemolytic-uremic syndrome: microbiological aspects. *Arch Pediatr*. 2001;8(4):785-791.
47. Schüller S. Shiga toxin interaction with human intestinal epithelium. *Toxins*. 2011;3(6):626-639.
48. Zumbrun SD, Hanson L, Sinclair JF, Freedy J, Melton-Celsa AR, Rodriguez-Canales J, et al. Human intestinal tissue and cultured colonic cells contain globotriaosylceramide synthase mRNA and the alternate Shiga toxin receptor globotetraosylceramide. *Infect Immun*. 2010;78(11):4488-4499.
49. Fraser ME, Chernaiia MM, Kozlov YV, James MN. Crystal structure of the holotoxino from *shigella dysenteriae* at 2.5 Å resolution. *Nat Struct Biol*. 1994;1(1):59-64.
50. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. 1985. *J Infect Dis*. 2004;189(3):556-563.
51. Brigotti M, Tazzari PL, Ravanelli E, Carnicelli D, Rocchi L, Arfilli V, et al. Clinical relevance of shiga toxin concentrations in the blood of patients with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):486-490.
52. Te Loo DM, Monnens LA, Van Der Velden TJ, Vermeer MA, Preyers F, Demacker PN, et al. Binding and transfer of verocytotoxin by

- polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2000;95(11):3396-3402.
53. Lingwood C. Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron*. 1994;66(1):21-28.
  54. Chaisri U, Nagata M, Kurazono H, Horie H, Tongtawe P, Hayashi H, et al. Localization of Shiga toxins of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in kidneys of paediatric and geriatric patients with fatal haemolytic uraemic syndrome. *Microb Pathog*. 2001;31(2):59-67.
  55. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic uremic syndrome: new developments in pathogenesis and treatment. *Int J Nephrol*. 2011;2011: 10-12.
  56. Ergonul Z, Clayton F, Fogo AB, Kohan DE. Shigatoxin-1 binding and receptor expression in human kidneys do not change with age. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(3):246-253.
  57. Nakajima H, Kiyokawa N, Katagiri YU, Taguchi T, Suzuki T, Sekino T, et al. Kinetic analysis of binding between Shiga toxin and receptor glycolipid Gb3Cer by surface plasmon resonance. *J Biol Chem*. 2001;276(46):42915-42922.
  58. Louise CB, Obrig TG. Specific interaction of *Escherichia coli* 0157: H7-derived Shiga-like toxin II with human renal endothelial cells. *J Infect Dis*. 1995;172(5):1397-1401.
  59. Mukhopadhyay S, Linstedt AD. Manganese blocks intracellular trafficking of Shiga toxin and protects against Shiga toxicosis. *Science*. 2012;335(6066):332-335.
  60. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622-633.
  61. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):658-669.
  62. Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6(1):195-208.
  63. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A, et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol*. 2011;187(1):172-180.
  64. Orth D, Würzner R. Complement in typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(6):620-624

65. Orth D, Khan AB, Naim A, Grif K, Brockmeyer J, Karch H, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol.* 2009;182(10):6394-6400.
66. Beatty ME, Griffin PM, Tulu AN, Olsen SJ. Culturing practices and antibiotic use in children with diarrhea. *Pediatrics.* 2004;113(3):628-629.
67. Slutsker L, Ries AA, Greene KD, Wells JG, Hutwagner L, Griffin PM. *Escherichia coli* O157: H7 diarrhea in the United States: clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med.* 1997;126(7):505-513.
68. McLaine PN, Rowe PC, Orrbine E. Experiences with HUS in Canada: what have we learned about childhood HUS in Canada? *Kidney Int Suppl.* 2009;75(112):25-28.
69. Borgatta B, KmetLunaček N, Rello J. *E. coli* O104: H4 outbreak and haemolytic-uraemic syndrome. *Med Intensiva.* 2012;36(8):576-583.
70. Askar M, Faber M, Frank C, Bernard H, Gilsdorf A, Fruth A, et al. Update on the ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) serotype O104, Germany, May 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(22).
71. Brandt JR, Fouser LS, Watkins SL, Zelikovic I, Tarr PI, Nazar SV, et al. *Escherichia coli* O157: H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers. *J Pediatr.* 1994;125(4):519-526.
72. Piastra M, Ruggiero A, Langer A, Caresta E, Chiaretti A, Pulitano S, et al. Pulmonary hemorrhage complicating a typical hemolytic-uremic syndrome. *Respiration.* 2004;71(5):537-541.
73. Uchida H, Kiyokawa N, Taguchi T, Horie H, Fujimoto J, Takeda T. Shiga toxins induce apoptosis in pulmonary epithelium-derived cells. *J Infect Dis.* 1999;180(6):1902-1911.
74. De Buys RA, De Lagausie P, Baudoin V, Loirat C, Aigrain Y. Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17(5):328-334.
75. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997–2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis.* 2002;186(4):493-500.
76. Silva VA. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome secondary to pancreatitis. *Am J Hematol.* 1995;50(1):53-56.

77. Tapper D, Tarr P, Avner E, Brandt J, Waldhausen J. Lessons learned in the management of hemolytic uremic syndrome in children. *J Pediatr Surg.* 1995;30(2):158-163.
78. Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ, Braunlin E, Sinaiko AR. Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(3):345-348.
79. Walker CLF, Applegate JA, Black RE. Haemolytic-uraemic syndrome as a sequela of diarrhoeal disease. *J Health Popul Nutr.* 2012;30(3):257-261.
80. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(2):73-82.
81. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol.* 2008;23(10):1749-1760.
82. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010;169(1):7-13.
83. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104: H4. *JAMA.* 2012;307(10):1046-1052.
84. Corogeanu D, Willmes R, Wolke M, Plum G, Utermöhlen O, Krönke M. Therapeutic concentrations of antibiotics inhibit Shiga toxin release from enterohemorrhagic *E. coli* O104: H4 from the 2011 German outbreak. *BMC Microbiol.* 2012;12(1):160-170.
85. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104: H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3807-3815.
86. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnology.* 2007;25(11):1256-1264.
87. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2561-2563.
88. Alparslan C. Kanlı İshal Sonrası Gelişen Hemolitik Üremik Sendromda Sınırlı Doz Eculizumab Uygulaması. 4. Çocuk Nefroloji Olgu Panayırını; 3-4 Kasım 2017; İzmir, Türkiye.

89. Honda T, Ogata S, Mineo E, Nagamori Y, Nakamura S, Bando Y, et al. A novel strategy for hemolytic uremic syndrome: successful treatment with thrombomodulin  $\alpha$ . *Pediatrics*. 2013;131(3):928-933.
90. Kawasaki Y, Suyama K, Ono A, Oikawa T, Ohara S, Suzuki Y, et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for childhood hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Int*. 2013;55(5):139-142.
91. Gaston MA, Pellino CA, Weiss AA. Failure of manganese to protect from Shiga toxin. *PLoS One*. 2013;8(7):e69823.
92. Tewari R, Jarvela T, Linstedt AD. Manganese induces oligomerization to promote down-regulation of the intracellular trafficking receptor used by Shiga toxin. *Mol Biol Cell*. 2014;25(19):3049-3058.
93. Psotka MA, Obata F, Kolling GL, Gross LK, Saleem MA, Satchell SC, et al. Shiga toxin 2 targets the murine renal collecting duct epithelium. *Infect Immun*. 2009;77(3):959-969.
94. Caletti MG, Lejarraga H, Kelmansky D, Missoni M. Two different therapeutic regimes in patients with sequelae of hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(10):1148-1152.
95. Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):688-690.
96. Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL. Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Informa Health Care*. 1992.
97. Page AV, Liles WC. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections and the hemolytic-uremic syndrome. *Med Clin North Am*. 2013;97(4):681-695.
98. Tarr PI. *Escherichia coli* O157: H7: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human infection. *Clin Infect Dis*. 1995;20(1):1-8.
99. Control CfD, Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food-10 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(14):418-422.
100. Siegler RL, Milligan MK, Burningham TH, Christofferson RD, Chang S-Y, Jorde LB. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*. 1991;118(2):195-200.
101. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA*. 2003;290(10):1360-1370.

102. Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(2):156-160.
103. Tönshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldherr R, Schärer K. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron.* 1994;68(1):63-70.
104. Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care.* 2014;2(1):65-69.
105. Favaloro EJ. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(4):458-467.
106. Sellier AL, Fremeaux BV, Dragon DMA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2392-2400.
107. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844-1859.
108. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, Patzer L, Budde K, et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet.* 2010;74(1):17-26.
109. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):1957-1972.
110. Chiurciu C, Firrincieli A, Santostefano M, Fusaroli M, Remuzzi G, Ruggenti P. Adult nondiarrhea hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin Escherichia coli O157: H7 bacteremia and urinary tract infection. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):e4.
111. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(6):976-982.
112. Mella A, Messina M, Lavacca A, Biancone L. Complement cascade and kidney transplantation: the rediscovery of an ancient enemy. *World J Transplant.* 2014;4(3):168-175
113. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859-867.

114. Cameron J, Vick R. Plasma-C3 in hæmolytic-uræmic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1973;302(7835):975.
115. Noris M, Ruggenti P, Perna A, Orisio S, Caprioli J, Skerka C, et al. Hypocomplementemia Discloses Genetic Predisposition to Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Role of Factor H Abnormalities. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(2):281-93.
116. Stühlinger W, Kourilsky O, Kanfer A, Sraer J. Hemolytic üremic syndrome: evidence for intravascular C 3 activation. *Lancet*. 1974;304(7883):788-9.
117. Carreras L, Romero R, Requesens C, Oliver AJ, Carrera M, Clavo M, et al. Familial hypocomplementemic hemolytic uremic syndrome with HLA-A3, B7 haplotype. *JAMA*. 1981;245(6):602-4.
118. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, de Cordoba SR, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):475-486.
119. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):508-530.
120. Fremeaux BV, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon DMA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554-562.
121. Cheungpasitporn W, Leung N, Sethi S, Gertz MA, Fervenza FC. Refractory atypical hemolytic uremic syndrome with monoclonal gammopathy responsive to bortezomib-based therapy. *Clin Nephrol*. 2015;82(6):363-369.
122. Hellwage J, Jokiranta TS, Friese MA, Wolk TU, Kampen E, Zipfel PF, et al. Complement C3b/C3d and cell surface polyanions are recognized by overlapping binding sites on the most carboxyl-terminal domain of complement factor H. *J Immunol*. 2002;169(12):6935-6944.
123. Manuelian T, Hellwage J, Meri S, Caprioli J, Noris M, Heinen S, et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1181-1190.
124. Vaziri-Sani F, Hellwage J, Zipfel P, Sjöholm A, Iancu R, Karpman D. Factor H binds to washed human platelets. *J Thromb Haemost*. 2005;3(1):154-162.
125. Zipfel PF, Skerka C. Complement factor H and related proteins: an expanding family of complement-regulatory proteins? *Immunol Today*. 1994;15(3):121-126.



126. Li K, Gor J, Holers VM, Storek MJ, Perkins SJ. Solution structure of TT30, a novel complement therapeutic agent, provides insight into its joint binding to complement C3b and C3d. *J Mol Biol.* 2012;418(3):248-263.
127. Blackmore TK, Sadlon TA, Ward HM, Lublin DM, Gordon DL. Identification of a heparin binding domain in the seventh short consensus repeat of complement factor H. *J Immunol.* 1996;157(12):5422-5427.
128. Ault BH. Factor H and the pathogenesis of renal diseases. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(10-11):1045-1053.
129. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1998;53(4):836-844.
130. Heinen S, Józsi M, Hartmann A, Noris M, Remuzzi G, Skerka C, et al. Hemolytic uremic syndrome: a factor H mutation (E1172Stop) causes defective complement control at the surface of endothelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):506-514.
131. Jokiranta TS, Jaakola VP, Lehtinen MJ, Pärepallo M, Meri S, Goldman A. Structure of complement factor H carboxyl-terminus reveals molecular basis of atypical haemolytic uremic syndrome. *EMBO J.* 2006;25(8):1784-1794.
132. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108(4):1267-1279.
133. Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, Polonsky A, Segev Y, Katchko L. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency. *J Pediatr.* 2001;138(3):412-417.
134. Dragon DMA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-Factor H Autoantibodies Associated with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):555-563.
135. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood.* 2008;111(3):1512-1514.
136. Dragon DMA, Blanc C, Marliot F, Loirat C, Blouin J, Sautes-Fridman C, et al. The high frequency of complement factor H related CFHR1 gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2009;46(7):447-450.
137. Dragon DMA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2180-2187.

138. Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl L, Riedl M, Rosales A, Giner T, et al. Complement Factor H-Related Protein 1 Deficiency and Factor H Antibodies in Pediatric Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):407-415.
139. Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int*. 2014;85(5):1151-1160.
140. Post TW, Liszewski MK, Adams EM, Tedja I, Miller EA, Atkinson JP. Membrane cofactor protein of the complement system: alternative splicing of serine/threonine/proline-rich exons and cytoplasmic tails produces multiple isoforms that correlate with protein phenotype. *J Exp Med*. 1991;174(1):93-102.
141. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet*. 2003;362(9395):1542-1547.
142. Fremeaux BV, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon DMA, Blouin J, Caudy A, et al. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2017-2025.
143. Saunders RE, Abarrategui GC, Fremeaux BV, Goicoechea de Jorge E, Goodship T, Lopez Trascasa M, et al. The interactive Factor H-atypical hemolytic uremic syndrome mutation database and website: update and integration of membrane cofactor protein and Factor I mutations with structural models. *Hum Mutat*. 2007;28(3):222-234.
144. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(22):12966-12971.
145. Fremeaux BV, Dragon DMA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(6):84.
146. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2150-2155.
147. Bienaime F, Dragon DMA, Regnier CH, Nilsson SC, Kwan WH, Blouin J, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2010;77(4):339-349.

148. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon DMA, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;114(13):2837-2845.
149. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat*. 2010;31(6):1445-1460.
150. Tawadrous H, Maga T, Sharma J, Kupferman J, Smith RJ, Schoeneman M. A novel mutation in the complement factor B gene (CFB) and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):947-951.
151. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131(4):417-430.
152. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(4):345-357.
153. Schramm EC, Roumenina LT, Rybkine T, Chauvet S, Vieira-Martins P, Hue C, et al. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2015;125(15):2359-2369.
154. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2008;112(13):4948-4952.
155. Quaggin SE. DGKE and atypical HUS. *Nat Genet*. 2013;45(5):475-476.
156. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(5):531-536.
157. Westland R, Bodria M, Carrea A, Lata S, Scolari F, Frémeaux BV, et al. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(7):1408-1414.
158. Chinchilla DS, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, Lopez L, Roldan MLJ, et al. Complement Mutations in Diacylglycerol Kinase- $\epsilon$ -Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(9):1609-1611.
159. Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y. Atypical haemolytic uraemic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):862-863.
160. Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An S-W, Soylemezoglu O, Gonul II, et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):377-384.

161. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, Kossorotoff M, Frémeaux-Bacchi V, Boddaert N, et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2539-2542.
162. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. *Arch Dis Child.* 1997;76(6):518-521.
163. Sheth KJ, Swick HM, Haworth N. Neurological involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol.* 1986;19(1):90-93.
164. Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, Fremeaux BV, Berland Y, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):2028-2032.
165. Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, Wu HM. Biomarkers of the alternative pathway and terminal complement activity at presentation confirms the clinical diagnosis of aHUS and differentiates aHUS from TTP. *Blood.* 2014;123(24):3733-3738.
166. Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):19-29.
167. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux BV. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):643-657.
168. Tarr PI, Neill MA, Allen J, Siccardi CJ, Watkins SL, Hickman RO. The increasing incidence of the hemolytic-uremic syndrome in King County, Washington: lack of evidence for ascertainment bias. *Am J Epidemiol.* 1989;129(3):582-586.
169. Tostivint I, Mougénot B, Flahault A, Vigneau C, Costa MA, Haymann JP, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1228-1234.
170. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 2003;102(1):60-68.
171. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D, et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med.* 1999;131(6):453-462.
172. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol.* 2003;120(4):556-573.

173. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(10):1967-1978.
174. De Jorge EG, Macor P, Paixão-Cavalcante D, Rose KL, Tedesco F, Cook HT, et al. The development of atypical hemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):137-145.
175. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117(25):6786-6792.
176. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco MJ, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2013;35(5):421-447.
177. Sana G, Dragon DMA, Charbit M, Bouchireb K, Rousset-Rouvière C, Bérard E, et al. Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(1):75-83.
178. Khandelwal P, Gupta A, Sinha A, Saini S, Hari P, Durey M-AD, et al. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):451-457.
179. Brocklebank V, Johnson S, Sheerin TP, Marks SD, Gilbert RD, Tyerman K, et al. Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int.* 2017;92(5):1261-1271.
180. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, Theroux P, Hochman JS, Filloon TG, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the complement inhibition in myocardial infarction treated with angioplasty (COMMA) trial. *Circulation.* 2003;108(10):1184-1190.
181. Li JS, Sanders SP, Perry AE, Stinnett SS, Jaggars J, Bokesch P, et al. Pharmacokinetics and safety of TP10, soluble complement receptor 1, in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Am Heart J.* 2004;147(1):173-180.
182. Lazar HL, Bokesch PM, van Lenta F, Fitzgerald C, Emmett C, Marsh HC, et al. Soluble human complement receptor 1 limits ischemic damage in cardiac surgery patients at high risk requiring cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 2004;110(11):274-279.

183. Hollenbeck M, Kutkuhn B, Aul C, Leschke M, Willers R, Grabensee B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(1):76-81.
184. Morel-Maroger L, Kanfer A, Solez K, Sraer J-D, Richet G. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome): clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int*. 1979;15(5):548-558.
185. Menni F, Testa S, Guez S, Chiarelli G, Alberti L, Esposito S. Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome due to methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1401-1405.
186. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654-666.
187. Jacobs NM, Harris VJ. Acute Haemophilus pneumonia in childhood. *Am J Dis Child*. 1979;133(6):603-605.
188. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr*. 2007;151(2):140-144.
189. Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ, Wald ER, Ardit M, Tan TQ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 1998;102(3):538-545.
190. Fischer K, Poschmann A, Oster H. Severe pneumonia with hemolysis caused by neuraminidase. Detection of cryptantigens by indirect immunofluorescent tecnic. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1971;119(1):2-8.
191. Martinot A, Hue V, Leclere F, Chenaud M. Haemolytic-uraemic syndrome associated with Streptococcus pneumoniae meningitis. *Eur J Pediatr*. 1989;148(7):648-649.
192. Coppo P, Veyradier A. Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification. *Cardiovasc Haematol Disord Drug Targets*. 2009;9(1):36-50.
193. Karpman D, Ståhl AI, Arvidsson I, Johansson K, Loos S, Tati R, et al. Complement interactions with blood cells, endothelial cells and microvesicles in thrombotic and inflammatory conditions. *Adv Exp Med Biol*. 2015;685:19-42.
194. Seger R, Kenny A, Bird G, Wingham J, Baals H, Stauffer U. Pediatric surgical patients with severe anaerobic infection: report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusion. *J Pediatr Surg*. 1981;16(6):905-910.

195. Williams RA, Brown EF, Hurst D, Franklin LC. Transfusion of infants with activation of erythrocyte T antigen. *J Pediatr*. 1989;115(6):949-953.
196. Ramasethu J, Luban NL. T activation. *Br J Haematol*. 2001;112(2):259-263.
197. Groves AP, Reich P, Sigdel B, Davis TK. Pneumococcal hemolytic uremic syndrome in an adolescent with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Kidney J*. 2016;9(4):572-575.
198. Banerjee R, Hersh AL, Newland J, Beekmann SE, Polgreen PM, Bender J, et al. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):736-739.
199. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1951-1956.
200. Krysan DJ, Flynn JT. Renal transplantation after Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(2):15.
201. Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2002;110(2):371-376.
202. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, Adak GK, Chart H, Cheasty T, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(4):590-596.
203. Von Vigier RO, Seibel K, Bianchetti MG. Positive Coombs Test in Pneumococcus-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron*. 1999;82(2):183-184.
204. Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(3):317-321.
205. Huang DT, Chi H, Lee HC, Chiu NC, Huang FY. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(7):608-610.
206. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003657.
207. Davison A, Thomson D, Robson J. Intravascular coagulation complicating influenza A virus infection. *Br Med J*. 1973;1(5854):654-655.
208. Trachtman H, Sethna C, Epstein R, D'Souza M, Rubin LG, Ginocchio CC. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with H1N1 influenza A virus infection. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(1):145-146.

209. Printza N, Roilides E, Kotsiou M, Zafeiriou D, Hatzidimitriou V, Papachristou F. Pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):143-144.
210. Golubovic E, Miljkovic P, Zivic S, Jovancic D, Kostic G. Hemolytic uremic syndrome associated with novel influenza A H1N1 infection. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):149-150.
211. Çaltık A, Akyüz SG, Erdogan Ö, Demircin G. Hemolytic uremic syndrome triggered with a new pandemic virus: influenza A (H1N1). *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):147-148.
212. Bento D, Mapril J, Rocha C, Marchbank KJ, Kavanagh D, Barge D, et al. Triggering of atypical hemolytic uremic syndrome by influenza A (H1N1). *Ren Fail.* 2010;32(6):753-756.
213. Klein P, Bulla M, Newman R, Müller P, Uhlenbruck G, Schaefer H, et al. Thomsen Friedenreich antigen in hæmolytic-uræmic syndrome. *Lancet.* 1977;310(8046):1024-1025.
214. Lei TH, Hsia SH, Wu CT, Lin JJ. Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uremic syndrome following influenza A virus infection. *Eur J Pediatr.* 2010;169(2):237-239.
215. Farinha A, Carrilho P, Felgueiras J, Natário A, Assunção J, Vinhas J. Haemolytic uraemic syndrome associated with H1N1 influenza. *NTD Plus.* 2010;3(5):447-448.
216. Iacopino P, Pucci G, Arcese W, Bosi A, Falda M, Locatelli F, et al. Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(1):47-51.
217. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion.* 2004;44(2):294-304.
218. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. The clinical course of 53 patients with venoocclusive disease of the liver after marrow transplantation. *Transplantation.* 1985;39(6):603-607.
219. Cohen H, Bull H, Seddon A, Enayat M, Hill F, Woolf N, et al. Vascular endothelial cell function and ultrastructure in thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol.* 1989;43(3):207-214.
220. Kharfan-Dabaja MA, Pidala J, Anasetti C. Thrombotic microangiopathy after GVHD prophylaxis with tacrolimus/sirolimus: a call for use of consensus definition in reporting. *Blood.* 2010;115(21):4316-4317.



221. Daly A, Xenocostas A, Lipton J. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(11):709-715.
222. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood.* 2013;122(12):2003-2007.
223. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1058-1068.
224. Chiurciu C, Ruggenti P, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. *Ann Transplant.* 2002;7(1):28-33.
225. Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(11):1095-1101.
226. Ducloux D, Rebibou J-M, Semhoun-Ducloux S, Jamali M, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. Recurrence of hemolytic-uremic syndrome in renal transplant recipients: a meta-analysis. *Transplantation.* 1998;65(10):1405-1407.
227. Lahlou A, Lang P, Charpentier B, Barrou B, Glotz D, Baron C, et al. Hemolytic Uremic Syndrome: Recurrence after Renal Transplantation. *Medicine.* 2000;79(2):90-102.
228. Ruggenti P. Post-transplant hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int.* 2002;62(3):1093-1104.
229. Taylor C. Complement factor H and the haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2001;358(9289):1200-1202.
230. Remuzzi G, Ruggenti P, Codazzi D, Noris M, Caprioli J, Locatelli G, et al. Combined kidney and liver transplantation for familial haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2002;359(9318):1671-1672.
231. Humar A, Jessurun J, Sharp HL, Gruessner RW. Hemolytic uremic syndrome in small-bowel transplant recipients: the first two case reports. *Transpl Int.* 1999;12(5):387-390.
232. Mercadal L, Petitclerc T, Assogba U, Beaufile H, Deray G. Hemolytic and uremic syndrome after heart transplantation. *Am J Nephrol.* 2000;20(5):418-420.
233. Shitrit D, Starobin D, Aravot D, Fink G, Izbicki G, Kramer M. Tacrolimus-induced hemolytic uremic syndrome case presentation in a lung transplant recipient. *Transplant Proc.* 2003;35(2):627-628.

234. Singh N, Gayowski T, Marino IR. Hemolytic uremic syndrome in solid-organ transplant recipients. *Transpl Int.* 1996;9(1):68-75.
235. Verbiest A, Pirenne J, Dierickx D. De novo thrombotic microangiopathy after non-renal solid organ transplantation. *Blood Rev.* 2014;28(6):269-279.
236. Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, J McCarthy L. Drug-induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndrome: A Concise Review. *Ther Apher Dial.* 2004;8(2):102-111.
237. Fortin MC, Raymond MA, Madore F, Fugère JA, Pâquet M, St-Louis G, et al. Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin–sirolimus combination. *Am J Transplant.* 2004;4(6):946-952.
238. McLeod BC. Thrombotic microangiopathies in bone marrow and organ transplant patients. *J Clinl Apher.* 2002;17(3):118-123.
239. Asaka M, Ishikawa I, Nakazawa T, Tomosugi N, Yuri T, Suzuki K. Hemolytic uremic syndrome associated with influenza A virus infection in an adult renal allograft recipient: case report and review of the literature. *Nephron.* 2000;84(3):258-266.
240. Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol.* 2001;106(1-2):52-56.
241. Qu L, Kiss JE. Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(6):691-699.
242. George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thomb Hemost.* 2013;39(2):153-160.
243. Fontana S, Gerritsen H, Hovinga JK, Furlan M, Lämmle B. Microangiopathic haemolytic anaemia in metastasizing malignant tumours is not associated with a severe deficiency of the von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol.* 2001;113(1):100-102.
244. Sugimoto T, Saigo K, Shin T, Kaneda Y, Manabe N, Narita H, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease activity remains at the intermediate level in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 2005;113(3):198-203.
245. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost.* 2009;101(02):371-378.
246. Vasoo S, Thumboo J, Fong K. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. *Lupus.* 2002;11(7):443-450.

247. Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. A 12-year-old girl with hemolytic uremic syndrome as initial symptom of systemic lupus erythematosus and a literature review. *Am J Nephrol*. 2002;22(5-6):576-580.
248. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter J, De la Red G, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):730-736.
249. Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, Wolf M, Ghillani-Dalbin P, Cacoub P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3260-3264.
250. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981;305(24):1425-1431.
251. Boccia RV, Gelmann EP, Baker CC, Marti G, Longo DL. A hemolytic-uremic syndrome with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984;101(5):716-717.
252. Jokela J, Flynn T, Henry K. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive homosexual man. *Am J Hematol*. 1987;25(3):341-343.
253. Nair JM, Bellevue R, Bertoni M, Dosik H. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related complex: a report of two cases. *Ann Intern Med*. 1988;109(3):209-212.
254. Leaf AN, Laubenstein LJ, Raphael B, Hochster H, Baez L, Karpatkin S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. *Ann Intern Med*. 1988;109(3):194-197.
255. Alpers CE. Light at the end of the TUNEL: HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2003;63(1):385-396.
256. Segerer S, Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Alpers CE. Cellular Injury Associated with Renal Thrombotic Microangiopathy in Human Immunodeficiency Virus–Infected Macaques. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):370-378.
257. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemans disease. *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):1209-1215.
258. Qian Q. Thrombotic Microangiopathy Not Associated with the Classic/Idiopathic TTP-HUS. In: Fervenza F, Lin J, Sethi S, Singh A, editor.

Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease. Springer, New York; 2014. p. 249-262.

259. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougenot B, Rondeau E, Sraer J-D. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(6):1578-1585.
260. Ray PE, Rakusan T, Loechelt BJ, Selby DM, Liu XH, Chandra RS. Human immunodeficiency virus (HIV)-associated nephropathy in children from the Washington, DC area: 12 years' experience. *Semin Nephrol*. 1998;18(4):396-405.
261. Terrell D, Williams L, Vesely S, Lämmle B, Hovinga JK, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost*. 2005;3(7):1432-1436.
262. Nguyen L, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. IV. An additional study of 43 consecutive patients, 2005 to 2008. *Transfusion*. 2009;49(2):392-394.
263. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 2015;125(4):616-618.
264. Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH, Bougie DW, Curtis BR, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood*. 2010;116(12):2127-2133.
265. Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, Wu GG, Weitekamp LA, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am J Hematol*. 1994;47(4):283-289.
266. Gottschall J, Elliot W, Lianos E, McFarland J, Wolfmeyer K, Aster R. Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome: a new clinical entity. *Blood*. 1991;77(2):306-310.
267. Royer DJ, George JN, Terrell DR. Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods, and beverages. *Eur J Haematol*. 2010;84(5):421-429.
268. Aster RH. Quinine sensitivity: a new cause of the hemolytic uremic syndrome. *Ann Intern Med*. 1993;119(3):243-244.
269. Stroncek D, Vercellotti G, Hammerschmidt D, Christie D, Shankar R, Jacob H. Characterization of multiple quinine-dependent antibodies in a patient with

- episodic hemolytic uremic syndrome and immune agranulocytosis. *Blood*. 1992;80(1):241-248.
270. Maguire RB, Stroncek DF, Campbell AC. Recurrent pancytopenia, coagulopathy, and renal failure associated with multiple quinine-dependent antibodies. *Ann Intern Med*. 1993;119(3):215-217.
271. Hou M, Horney E, Stockelberg D, Jacobsson S, Kutti J, Wadenvik H. Multiple quinine-dependent antibodies in a patient with episodic thrombocytopenia, neutropenia, lymphocytopenia, and granulomatous hepatitis. *Blood*. 1997;90(12):4806-4811.
272. Glynne P, Salama A, Chaudhry A, Swirsky D, Lightstone L. Quinine-induced immune thrombocytopenic purpura followed by hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):133-137.
273. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med*. 2001;135(12):1047-1051.
274. Howard MA, Hibbard AB, Terrell DR, Medina PJ, Vesely SK, George JN. Quinine allergy causing acute severe systemic illness: report of 4 patients manifesting multiple hematologic, renal, and hepatic abnormalities. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16(1):21-26.
275. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med*. 1998;128(7):541-544.
276. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1773-1777.
277. Tsai HM, Rice L, Sarode R, Chow TW, Moake JL. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):794-799.
278. George JN, Terrell DR, Vesely SK, Hovinga JAK, Lämmle B. Thrombotic microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation and cancer. *Presse Med*. 2012;41(3):177-188.
279. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sisk R, Keller J, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clinl Oncol*. 1989;7(6):781-789.
280. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, Clark JW, Marks PW, Rennke HG, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer*. 2004;100(12):2664-2670.

281. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, Mercadal L, Tostivint I, Rixe O, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3038-3045.
282. Zupancic M, Shah PC, Shah-Khan F, Nagendra S. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):634-641.
283. Nabhan C, Kwaan HC. Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(1):177-199.
284. Bollée G, Patey N, Cazajous G, Robert C, Goujon JM, Fakhouri F, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):682-685.
285. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1129-1136.
286. Frangié C, Lefaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, Nochy D. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2007;8(2):177-178.
287. Overkleeft E, Goldschmeding R, van Reekum F, Voest E, Verheul H. Nephrotic syndrome caused by the angiogenesis inhibitor sorafenib. *Ann Oncol*. 2010;21(1):184-185.
288. Montes A, Powles T, O'Brien M, Ashley S, Luckit J, Treleaven J. A toxic interaction between mitomycin C and tamoxifen causing the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Cancer*. 1993;29(13):1854-1857.
289. Holdrinet R, De Pauw B, Haanen C. Hormonal dependent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Scand J Haematol*. 1983;30(3):250-256.
290. Hauglustaine D, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Michielsens P. Recurrent hemolytic uremic syndrome during oral contraception. *Clin Nephrol*. 1981;15(3):148-153.
291. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, Zhang Y, Smith RJ, Murray D, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int*. 2016;89(2):278-288.
292. Zipfel PF, Wolf G, John U, Kentouche K, Skerka C. Novel developments in thrombotic microangiopathies: is there a common link between hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura? *Pediatr Nephrol*. 2011;26(11):1947-1956.
293. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*. 1966;45(2):139-160.

294. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL. Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1974;71(5):1906-1909.
295. Ruggeri Z, Ware J. The structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* 1992;67(6):594-599.
296. Millar CM, Brown SA. Oligosaccharide structures of von Willebrand factor and their potential role in von Willebrand disease. *Blood Rev.* 2006;20(2):83-92.
297. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2010;91(1):1-19.
298. Pos W, Crawley JT, Fijnheer R, Voorberg J, Lane DA, Luken BM. An autoantibody epitope comprising residues R660, Y661, and Y665 in the ADAMTS13 spacer domain identifies a binding site for the A2 domain of VWF. *Blood.* 2010;115(8):1640-1649.
299. Raife TJ, Cao W, Atkinson BS, Bedell B, Montgomery RR, Lentz SR, et al. Leukocyte proteases cleave von Willebrand factor at or near the ADAMTS13 cleavage site. *Blood.* 2009;114(8):1666-1674.
300. Schulman I, PIERCE M, LUKENS A, CURRIMBHOY Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 1960;16(1):943-957.
301. Upshaw Jr JD. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978;298(24):1350-1352.
302. Taleghani MM, von Krogh A, Fujimura Y, George J, Hrachovinova I, Knöbl P, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie.* 2013;33(2):138-143.
303. Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996;87(10):4223-34.
304. Tsai HM, Lian ECY. Antibodies to von Willebrand factor–cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1585-1594.
305. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor–cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood.* 2001;98(6):1765-1772.
306. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and

- clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(11):4043-4049.
307. Hovinga JAK, Studt JD, Alberio L, Lämmle B. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity determination in the diagnosis of thrombotic microangiopathies: the Swiss experience. *Semin Hematol*. 2004;41(1): 75-82.
  308. Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*. 2004;41(1): 68-74.
  309. Böhm M, Betz C, Miesbach W, Krause M, Auer C, Geiger H, et al. The course of ADAMTS-13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine. *Br J Haematol*. 2005;129(5):644-52.
  310. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1578-1584.
  311. Donadelli R, Banterla F, Galbusera M, Capoferri C, Bucchioni S, Gastoldi S, et al. In-vitro and in-vivo consequences of mutations in the von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 2006;96(4):454-464.
  312. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(1):11-18.
  313. Cataland SR, Wu HM. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med*. 2013;24(6):486-491.
  314. Kavanagh D, Raman S, Sheerin NS. Management of hemolytic uremic syndrome. *F1000Prime Rep*. 2014;6(119):10-21.
  315. Byrnes JJ, Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med*. 1977;297(25):1386-1389.
  316. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1991;325(6):393-397.
  317. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;37(7):461-462.
  318. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):644-648.



319. Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, Candolfi R, Mannucci PM. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica*. 2003;88(9):1029-1034.
320. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016;54(2):199-202.
321. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome. *Current Opinion in Hematology*. 2003;10(5):339-44.
322. Ader JL, Tack I, Lloveras JJ, Tran-Van T, Rostaing L, Praddaude F, et al. Renal functional reserve in cyclosporin-treated recipients of kidney transplant. *Kidney Int*. 1994;45(6):1657-1667.
323. Sharkey R, Mulloy E, Kilgallen I, O'Neill S. Renal functional reserve in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997;52(5):411-415.
324. Memoli B, Libetta C, Sabbatini M, Conte G, Russo D, Giani U, et al. Renal functional reserve: its significance in normal and salt depletion conditions. *Kidney Int*. 1991;40(6):1134-1140.
325. Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med*. 1984;77(5):873-879.
326. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans: response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med*. 1986;81(5):809-815.
327. Hostetter TH. Human renal response to meat meal. *Am J Physiol*. 1986;250(4):613-618.
328. Ter Wee PM, Rosman JB, Van Der Geest S, Sluiter WJ, Donker AJM. Renal hemodynamics during separate and combined infusion of amino acids and dopamine. *Kidney Int*. 1986;29(4):870-874.
329. Woods LL, Mizelle HL, Montani JP, Hall JE. Mechanisms controlling renal hemodynamics and electrolyte excretion during amino acids. *Am J Physiol*. 1986;251(2):303-312.
330. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans: effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med*. 1983;75(6):943-950.
331. Viberti G, Jarrett R, Mahmud U, Hill R, Argyropoulos A, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1982;319(8287):1430-1432.

332. Shemesh O, Golbetz H, KRIss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830-838.
333. Rodriguez Iturbe B. The renal response to an acute protein load in man: clinical perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(1):1-9.
334. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):1-266.
335. Pitts RF. *Physiology of the Kidney and Body Fluids: An Introductory text.* 2nd ed. Year Book Medical Publishers;1968.
336. Doolan P, Alpen E, Theil G. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med.* 1962;32(1):65-79.
337. Wesson L. *Physiology of the Human Kidney,* New York:Grune and Stratton; 1969:431.
338. Pennington J, Young B, Wilson D, Johnson R, Vanderveen J. Mineral content of foods and total diets: the Selected Minerals in Foods Survey, 1982 to 1984. *J Am Diet Assoc.* 1986;86(7):876-891.
339. Davis CD, Greger J. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *The Am J Clin Nutr.* 1992;55(3):747-752.
340. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(3):294-301.
341. Williams M, Todd G, Roney N, Crawford J, Coles C, McClure P, et al. Toxicological profile for manganese: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US), Atlanta (GA); 2012.
342. Zheng W, Fu SX, Dydak U, Cowan DM. Biomarkers of manganese intoxication. *Neurotoxicology.* 2011;32(1):1-8.
343. Kanyo ZF, Scolnick LR, Ash DE, Christianson DW. Structure of a unique binuclear manganese cluster in arginase. *Nature.* 1996;383(6600):554-557.
344. Jitrapakdee S, St Maurice M, Rayment I, Cleland WW, Wallace JC, Attwood PV. Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. *Biochem J.* 2008;413(3):369-387.
345. Chen P, Chakraborty S, Mukhopadhyay S, Lee E, Paoliello M, Bowman AB, et al. Manganese homeostasis in the nervous system. *J Neurochem.* 2015;134(4):601-610.

346. Bhang SY, Cho SC, Kim JW, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, et al. Relationship between blood manganese levels and children's attention, cognition, behavior, and academic performance-A nationwide cross-sectional study. *Environ Res.* 2013;126:9-16.
347. Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med.* 2005;26(4):353-362.
348. Zerón HM, Rodríguez MR, Montes S, Castañeda CR. Blood manganese levels in patients with hepatic encephalopathy. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(4):225-229.
349. Smith EA, Newland P, Bestwick KG, Ahmed N. Increased whole blood manganese concentrations observed in children with iron deficiency anaemia. *J Trace Elem Med Biol.* 2013;27(1):65-69.
350. Shukakidze A, Lazriev I, Mitagvariya N. Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats. *Neurosci Behav Physiol.* 2003;33(3):263-267.
351. Kern CH, Stanwood GD, Smith DR. Prewaning manganese exposure causes hyperactivity, disinhibition, and spatial learning and memory deficits associated with altered dopamine receptor and transporter levels. *Synapse.* 2010;64(5):363-378.
352. Sandvig K, Brown J. Ionic requirements for entry of Shiga toxin from *Shigella dysenteriae* 1 into cells. *Infect Immun.* 1987;55(2):298-303.
353. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JS, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20nd ed. Elsevier Health Sciences; 2015.
354. Flynn JT, Ingelfinger JR, Portman RJ. *Pediatric Hypertension.* 3rd ed. Humana Press; 2010.
355. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-735.
356. Morinville V, Husain S, Bai H. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):261-265.
357. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-111.
358. Martin DL, MacDonald KL, White KE, Soler JT, Osterholm MT. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med.* 1990;323(17):1161-1167.

359. Siegler RL, Christofferson RD, Milligan MK, Pavia AT. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics*. 1994;94(1):35-40.
360. Semiz S, Bircan I, Yilmaz GG, Karayalçın B, Güven AG. Renal functional reserve in insulin dependent diabetic children. *Acta Pediatr Jpn*. 1998;40(4):341-344.
361. Palatini P, Mormino P, Dorigatti F, Santonastaso M, Mos L, De Toni R, et al. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HARVEST. *Kidney Int*. 2006;70(3):578-584.
362. Zhao SA, Ning BT, Mao JH. Clinical characteristics of children with hemolytic uremic syndrome in Hangzhou, China. *World J Pediatr*. 2017;13(2):183-185.
363. Bitzan M, Ludwig K, Klemm M, König H, Büren J, Müller-Wiefel D. The role of Escherichia coli O 157 infections in the classical (enteropathic) haemolytic uraemic syndrome: results of a Central European, multicentre study. *Epidemiol Infect*. 1993;110(2):183-196.
364. Renaud C, Niaudet P, Gagnadoux M, Broyer M, Habib R. Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(1):24-29.
365. Besbas N, Gulhan B, Soylemezoglu O, Ozcakar ZB, Korkmaz E, Hayran M, et al. Turkish pediatric atypical hemolytic uremic syndrome registry: initial analysis of 146 patients. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):6-16.
366. Fitzpatrick MM, Walters MD, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Atypical (non-diarrhea-associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Pediatr*. 1993;122(4):532-537.
367. Siegler RL, Pavia AT, Hansen FL, Christofferson RD, Cook JB. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a comparison with postdiarrheal disease. *J Pediatr*. 1996;128(4):505-511.
368. Ekinci Z, Candan C, Alpay H, Canpolat N, Akyüz SG, Gündüz Z, et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr*. 2013;55(3):246-252.
369. Decludt B, Bouvet P, Mariani-Kurkdjian P, Grimont F, Grimont P, Hubert B, et al. Haemolytic uraemic syndrome and Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in children in France. *Epidemiol Infect*. 2000;124(02):215-220.
370. Tarr PI, Hickman RO. Hemolytic uremic syndrome epidemiology: a population-based study in King County, Washington, 1971 to 1980. *Pediatrics*. 1987;80(1):41-45.

371. Ertan P. HÜS aHÜS, Trombotik Mikroanjyopti, C3 Glomerülopati, Kompleman İlişkili Hastalıklar. 4. Çocuk Nefroloji Olgu Panayırı; 3-4 Kasım 2017; İzmir, Türkiye.
372. Gökner N. 2015 İstanbul HÜS “Salgını” Ve Eculizumab Kullanımı. 9. Ulusal Çocuk Nefroloji Kongresi; 24-27 Kasım 2016; Antalya, Türkiye.
373. Koç İ. Türkiye’de aile yapısının değişimi: 1968-2011. Türkiye Aile Yapısı Araştırması Tespitler, Öneriler, Ed Mustafa Turgut ve Semiha Feyzioğlu, İstanbul, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Yayınları. 2013:24-53.
374. Ayçiçek A. Akraba evliliklerinin genetik geçişli hematolojik hastalıklar ve boşanma üzerine etkileri. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty). 2016;13(1):9-14.
375. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of Escherichia coli O157: H7 infections. Pediatrics. 1997;100(1):e12.
376. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Härtel C, et al. An outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli O104: H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. Clin Infect Dis. 2012;55(6):753-759.
377. Licht C, Ardissino G, Ariceta G, Cohen D, Cole JA, Gasteyger C, et al. The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. BMC Nephrol. 2015;16(1):207-215.
378. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Tıbbi mikrobiyoloji. 6. Baskı. Edited by Başustaoğlu AC, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M. Atlas Kitapçılık; 2010.
379. Ninchoji T, Nozu K, Nakanishi K, Horinouchi T, Fujimura J, Yamamura T, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a single center experience. Clin Exp Nephrol. 2017;21(5):889-894.
380. Butler T, Islam M, Azad M, Jones PK. Risk factors for development of hemolytic uremic syndrome during shigellosis. J Pediatr. 1987;110(6):894-897.
381. Carter AO, Borczyk AA, Carlson JA, Harvey B, Hockin JC, Karmali M, et al. A severe outbreak of Escherichia coli O157: H7-associated hemorrhagic colitis in a nursing home. N Engl J Med. 1987;317(24):1496-1500.
382. Pavia A, Nichols C, Green D, Tauxe R, Wells J. Hemolytic uremic syndrome following an outbreak of Escherichia Coli 0157: H7 infection: leukocytosis as a predictor and sulfonamide exposure as a risk factor. Program and abstracts of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Los Angeles; 1988.

383. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157: H7 infections. *N Engl J Med.* 2000;342(26):1930-1936.
384. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157: H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(8):996-1001.
385. Malla K, Malla T, Hanif M. Prognostic indicators in haemolytic uraemic syndrome. *Kathmandu Univ Med J.* 2004;2(4):291-296.
386. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2006;117(5):1656-1662.
387. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(6):919-925.
388. Kawasaki Y, Suyama K, Maeda R, Yugeta E, Takano K, Suzuki S, et al. Incidence and index of severity of hemolytic uremic syndrome in a 26 year period in Fukushima Prefecture, Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(1):77-82.
389. Walters MD, Matthei IU, Kay R, Dillon MJ, Barratt TM. The polymorphonuclear leucocyte count in childhood haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1989;3(2):130-134.
390. Keenswijk W, Vanmassenhove J, Raes A, Dhont E, Walle JV. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio is an accurate predictor of outcome in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome, a preliminary study. *Eur J Pediatr.* 2017;176(3):355-360.
391. Robson W, Fick G, Wilson P. Prognostic factors in typical postdiarrhea hemolytic-uremic syndrome. *Child Nephrol Urol.* 1987;9(4):203-207.
392. Coad N, Marshall T, Rowe B, Taylor C. Changes in the postenteropathic form of the hemolytic uremic syndrome in children. *Clin Nephrol.* 1991;35(1):10-16.
393. Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, et al. Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 E coli O111 outbreak in Japan. *Neurology.* 2014;82(7):564-572.
394. Elzouki A, Mirza K, Mahmood A, Al Sowailem A. Hemolytic uremic syndrome-clinical aspects and outcome of an outbreak: Report of 28 cases. *Ann Saudi Med.* 1995;15(2):113-116.
395. Glanantonio C, Vltacco M, Mendilaharsu F, Gallo G, Sojo E. The hemolytic-uremic syndrome. *Nephron.* 1973;11(2-4):174-192.

396. Dolislager D, Tune B. The hemolytic-uremic syndrome: spectrum of severity and significance of prodrome. *Am J Dis Child*. 1978;132(1):55-58.
397. Donckerwolcke R, Kuijten R, Tiddens H, Van Gool J. Haemolytic uraemic syndrome. *Paediatrician*. 1979;8(5-6):378-393.
398. Robson WLM, Leung AK, Brant R. Relationship of the recovery in the glomerular filtration rate to the duration of anuria in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Nephrol*. 1993;13(3):194-197.
399. Hüseman D, Gellermann J, Vollmer I, Ohde I, Devaux S, Ehrich JH, et al. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(8):672-677.
400. Cimolai N, Morrison BJ, Carter JE. Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics*. 1992;90(4):616-621.
401. Pomajzl R, Varman M, Holst A, Chen A. Hemolytic uremic syndrome (HUS)—incidence and etiologies at a regional children's hospital in 2001–2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(12):1431-1435.
402. Steinborn M, Leiz S, Rüdiger K, Griebel M, Harder T, Hahn H. CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement: distribution of lesions and prognostic value of imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2004;34(10):805-810.
403. Piercefield EW, Bradley KK, Coffman RL, Mallonee SM. Hemolytic uremic syndrome after an *Escherichia coli* O111 outbreak. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1656-1663.
404. Dolezel Z, Kopečna L, Starha J, Dostalková D. Is it possible to influence the mortality in children with hemolytic uremic syndrome? *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(2):59-65.
405. Robson W, Leung A, Montgomery M. Causes of death in hemolytic uremic syndrome. *Child Nephrol Urol*. 1990;11(4):228-33.
406. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1218-1228.
407. Upadhyaya K, Barwick K, Fishaut M, Kashgarian M, Siegel NJ. The importance of nonrenal involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics*. 1980;65(1):115-20.
408. Garnacho MJ, Marmesat RI, Leal NS, González FF, Goñi BM, Camacho LP, editors. The hemolytic-uremic syndrome: a report of a case which started as a massive pulmonary hemorrhage. *An Med Interna*. 1990;7(8):416-418.

409. Derebail VK, Parikh P, Jennette JC, Kshirsagar AV. A rare cause of the pulmonary-renal syndrome: a case of atypical haemolytic-uraemic syndrome complicated by pulmonary haemorrhage. *NDT Plus*. 2008;1(6):417-419.
410. Hong JY, Jung JY, Kang YA, Bae YS, Kim YS, Kim SK, et al. Delayed hemolytic uremic syndrome presenting as diffuse alveolar hemorrhage. *Korean J Crit Care Med*. 2014;29(1):43-47.
411. Bowen EE, Hangartner R, Macdougall I. Campylobacter-associated hemolytic uremic syndrome associated with pulmonary-renal syndrome. *J Gen Intern Med*. 2016;31(3):353-356.
412. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine*. 1997;76(3):192-202.
413. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(1):42-47.
414. Cruz B, Ramanoelina J, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Cohen Y, et al. Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatol*. 2003;42(10):1183-1188.
415. De Prost N, Parrot A, Picard C, Ancel P-Y, Mayaud C, Fartoukh M, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1303-1311.
416. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*. 2013;382(9896):984-994.
417. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 2003;101(2):454-462.
418. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015;125(9):1470-1476.
419. Iijima K, Kamioka I, Nozu K. Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(1):16-19.
420. Beneke J, Sartison A, Kielstein JT, Haller H, Nitschke M, Kunzendorf U, et al. Clinical and Laboratory Consequences of Platelet Transfusion in Shiga Toxin–Mediated Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev*. 2017;31(1):51-55.
421. Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine*. 1981;60(6):413-428.
422. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2008;152(1):106-110.



423. Sag E, Akbulut EU, Yalcin HS, Ozdogan EB, Karahan SC, Cakir M. Acute pancreatitis in children: single center experience over 10-year period. 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 10-13 May 2017; Prague, Czech Republic.
424. Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in typical hemolytic uremic syndrome (HUS) with neurological involvement. *Medicine*. 2015;94(24).
425. Henning PH, Tham E, Martin AA, Beare TH, Jureidini KF. Haemolytic-uraemic syndrome outbreak caused by *Escherichia coli* O111: H-: clinical outcomes. *Med J Aust*. 1998;168(11):552-555.
426. Jenssen GR, Vold L, Hovland E, Bangstad H-J, Nygård K, Bjerre A. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):285-295.
427. Bajracharya P, Jain A, Baracco R, Mattoo TK, Kapur G. Atypical hemolytic uremic syndrome: a clinical conundrum. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(10):1615-1624.
428. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7(1):231-239.
429. Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Drube J, Froede K, Franke D, et al. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome a randomized prospective pilot trial. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(5):1061-1064.
430. Cobeñas CJ, Bresso PS, Lombardi LL, Amoreo OR, Ruscasso JD, Spizzirri AP, et al. Relationship between red blood cell transfusion requirements and severity of renal disease during the acute stage of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(12):2115-2119.
431. Grisaru S, Morgunov MA, Samuel SM, Midgley JP, Wade AW, Tee JB, et al. Acute renal replacement therapy in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a single center 16 years of experience. *Int J Nephrol*. 2011;2011:930539.
432. Oh G, Lau KK. Characteristics of children with sporadic hemolytic uremic syndrome in a single Northern California center. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(5):1467-1472.
433. Fernández JL, Rojo JC, Martín GÍ, Alonso RM, Martín JV. Hemolytic uremic syndrome: long term renal injury. *An Pediatr*. 2010;72(5):309-316.
434. Matsell DG, White CT. An outbreak of diarrhea-associated childhood hemolytic uremic syndrome: the Walkerton epidemic. *Kidney Int*. 2009;75(112):35-37

435. Lind SE. Thrombocytopenic purpura and platelet transfusion. *Ann Intern Med.* 1987;106(3):478.
436. Gordon L, Kwaan H, Rossi E. Deleterious effects of platelet transfusions and recovery in patients with thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol.* 1987;24(3):194-201.
437. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet.* 2011;378(9796):1089-1093.
438. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with Escherichia coli O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet.* 2011;378(9797):1166-1173.
439. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl L-B, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis.* 2012;54(10):1413-1421.
440. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):41-57.
441. Kim JJ, Goodship TH, Tizard J, Inward C. Plasma therapy for atypical haemolytic uraemic syndrome associated with heterozygous factor H mutations. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(11):2073-2076.
442. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, Bachir H, Bui H-N, Lacraz A, et al. Outbreak of Escherichia coli O104: H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;29(3):565-572.
443. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs.* 2013;73(18):2053-2066.
444. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum L, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169-2181.
445. Loirat C, Sonsino E, Moreno AV, Pillion G, Mercier J, Beaufils F, et al. Hemolytic-uremic Syndrome: An Analysis of the Natural History and Prognostic Features. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73(4):505-514.
446. Small G, Watson A, Evans J, Gallagher J. Hemolytic uremic syndrome: defining the need for long-term follow-up. *Clin Nephrol.* 1999;52(6):352-356.

447. Cobeñas CJ, Alconcher LF, Spizzirri AP, Rahman RC. Long-term follow-up of Argentinean patients with hemolytic uremic syndrome who had not undergone dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(9):1343-1347.
448. Fioretto P, Trevisan R, Valerio A, Avogaro A, Borsato M, Doria A, et al. Impaired renal response to a meat meal in insulin-dependent diabetes: role of glucagon and prostaglandins. *Am J Physiol.* 1990;258(3):675-683.
449. Tufro A, Arrizurieta EE, Repetto H. Renal functional reserve in children with a previous episode of haemolytic-uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(2):184-188.
450. Brouhard BH, LaGrone LF, Richards GE, Travis LB. Somatostatin limits rise in glomerular filtration rate after a protein meal. *J Pediatr.* 1987;110(5):729-734.
451. Molina E, Herrera J, Rodríguez-Iturbe B. The renal functional reserve in health and renal disease in school age children. *Kidney Int.* 1988;34(6):809-816.
452. Bilo H, Van Ballegooie E, Hazenberg H, Gans R, Donker A. Renal function and renal function reserve in insulin-dependent diabetic patients during (near) normoglycaemia. *Nephron.* 1991;58(3):295-299.
453. Hosokawa S, Oyamaguchi A, Yoshida O. Trace elements and complications in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron.* 1990;55(4):375-379.
454. Ramprasad N, Al-Ghoniam Mohammed I. Role of trace elements and lipid peroxidation levels in pre and post hemodialysis of chronic renal failure patients. *International Journal of Research in Biochemistry and Biophysics.* 2012;3(1):1-6.
455. Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2009;7(1):25-37.
456. Hosokawa S, Morinaga M, Yoshida O. Clinical studies on renal function and trace elements. *Hinyokika Kyo.* 1988;34(1):46-51.
457. Thomson NM, Stevens BJ, Humphery TJ, Atkins RC. Comparison of trace elements in peritoneal dialysis, hemodialysis, and uremia. *Kidney Int.* 1983;23(1):9-14.
458. Sánchez-González C, López-Chaves C, Gómez-Aracena J, Galindo P, Aranda P, Llopis J. Association of plasma manganese levels with chronic renal failure. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:78-84.
459. Koh ES, Kim SJ, Yoon HE, Chung JH, Chung S, Park CW, et al. Association of blood manganese level with diabetes and renal dysfunction: a cross-sectional study of the Korean general population. *BMC Endocr Disord.* 2014;14(1):24-32.

460. Henn BC, Ettinger AS, Schwartz J, Téllez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hernández-Avila M, et al. Early postnatal blood manganese levels and children's neurodevelopment. *Epidemiology*. 2010;21(4):433-439.
461. Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environ Health Perspect*. 2007;115(1):122-127.
462. Wright RO, Amarasiriwardena C, Woolf AD, Jim R, Bellinger DC. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology*. 2006;27(2):210-216.
463. Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:383-393.
464. Ali M, Murthy R, Saxena D, Chandra S. Effect of low protein diet on manganese neurotoxicity: II. Brain GABA and seizure susceptibility. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1983;5(3):385-389.
465. Peres TV, Schettinger MRC, Chen P, Carvalho F, Avila DS, Bowman AB, et al. Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17(1):57-77.
466. Jiang Y, Zheng W, Long L, Zhao W, Li X, Mo X, et al. Brain magnetic resonance imaging and manganese concentrations in red blood cells of smelting workers: search for biomarkers of manganese exposure. *Neurotoxicology*. 2007;28(1):126-135.
467. Koriem KM, Arbid MS, Gomaa NE. Supplementation of  $\alpha$ -Tocopherol Attenuates Minerals Disturbance, Oxidative Stress and Apoptosis Occurring in Favism. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(4):446-452.
468. Kehinde M, Jaja S, Adewumi O, Adeniyi A, Neziyanya M, Ayinla EO. Liver enzymes and trace elements in the acute phase of sickle cell anaemia. *West Afr J Med*. 2010;29(4):244-248.