



T.C.

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM TANILI
HASTALARDA GENOTİP VE FENOTİP
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice GABER KURT

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM TANILI
HASTALARDA GENOTİP VE FENOTİP
KARŞILAŞTIRILMASI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice GABER KURT

Antalya, 2025

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülşah KAYA AKSOY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Gülşah KAYA AKSOY'a,

Eğitim süreci boyunca bilgileri ve deneyimleri ile bizlere rehberlik eden saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık süresi boyunca birçok anı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, eş kıdemlerime,

Kardeş gibi olduğum en kötü günlerimizde birbirimize destek olduğumuz Özden'e, Etkin'e, Seda'ya ve Ceren'e,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen her zaman yanımda olan canım ailem, Ayşe Gaber, Vecdi Gaber, kardeşim Zeynep Gaber'e, beni her zaman izlediklerini bildiğim dualarıyla hep yanımda hissettiğim dedem Mustafa Gaber ve babaannem Hatice Gaber'e, eşimle beraber hayatıma giren dualarını ve desteklerini esirgemeyen Naciye Kurt ve Mustafa Kurt'a,

Bana her daim destek olan, en zor anlarımda yanımda duran, her anımı güzelleştirip kolaylaştıran hayat arkadaşım biricik eşim Metin Kurt'a, varlıklarıyla hayatımıza renk katan Max Can Kurt ve Mia Bal Kurt'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice GABER KURT
Ocak 2025, ANTALYA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini.....	ix
Şekiller Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Shiga Toksin İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom (STEC-HÜS)	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patogenez.....	5
2.1.3. Klinik	9
2.1.4. Tanı	10
2.1.5. Tedavi	12
2.1.6. Prognoz.....	14
2.2. Atipik HÜS	15
2.2.1. Epidemiyoloji	15
2.2.2. Patogenez.....	15
2.2.3. Klinik	20
2.2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı	20
2.2.5. Tedavi	22
2.2.6. Prognoz.....	27
2.3. Kobalamin C (CblC) İlişkili HÜS	27
2.4. Pnömonokok İlişkili HÜS	28
2.5. İnfluenza ve H1N1 İlişkili HÜS	31
2.6. Eşlik Eden Hastalıklara ve İlaçlara İkincil HÜS.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Şekli.....	34
3.2. İstatistiksel Analiz	37
3.3. Etik Kurul	37
4. BULGULAR	38

4.1. Genel Özellikler	38
4.2 Laboratuvar Bulguları.....	40
4.3. Kompleman ile İlişkili Genlerde Saptanan Özellikler	40
4.4. Tedavi Özellikleri	45
4.5. Prognoz.....	53
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	61
7. ÖZET.....	64
8. ABSTRACT	67
9. KAYNAKLAR	70
10. EKLER.....	81
Ek-1: HÜS Değerlendirme Formu	81

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACE:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADAMTS-13:	Trombospondin Motifli bir Disintegrin ve Metalloproteinaz
AGE:	Akut Gastroenterit
aHÜS:	Atipik HÜS
ALT:	Alanin Transaminaz
AST:	Aspartat Transaminaz
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN:	Kan Üre Azotu
C3 :	Kompleman 3
CblC:	Kobalamin C
CCP:	Global Kompleman Yolu
CFB:	Kompleman Faktör B
CFH :	Kompleman Faktör H
CFHR:	Kompleman Faktör H ile ilişkili protein
CFI:	Kompleman Faktör I
CH50:	Kompleman Hemolitik 50 testi
CRP:	C-Reaktif Protein
DGKE:	Diaçil Gliserol Kinaz Epsilon
DiC:	Yaygın İntravasküler Pıhtılaşma
E.coli:	<i>Escherichia coli</i>
EHEC:	<i>Enterohemorajik E.coli</i>
ES:	Eritrosit Süspansiyonu
G3b:	Globotriaosilseramid
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIS:	Gastrointestinal Sistem

Hb:	Hemoglobin
HD:	Hemodiyaliz
HİV:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HT:	Hipertansiyon
HÜS:	Hemolitik Üremik Sendrom
IL :	İnterlökin
KİT:	Kemik İliği Transplantasyonu
KVS:	Kardiyovasküler sistem
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
MAHA:	Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi
MCP:	Membran Kofaktör Protein
MCV:	Ortalama Korpüsküler Hacim
MMACHC:	Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri tip C
MPV:	Ortalama Platelet Hacmi
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD:	Periton Diyalizi
PLT:	Platelet
Psp C:	Plazminojeni bağlayan pnömokok yüzey antijeni
S.dysenteria:	<i>Shigella dysenteria</i>
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE:	Sistemik Lupus Eritromatozus
SSS:	Santral Sinir Sistemi
STEC-HÜS:	<i>Shiga-toksin üreten E.coli</i> ilişkili HÜS
Stx:	<i>Shiga</i> toksin
TDP:	Taze Donmuş Plazma
THBD:	Trombomodülin
TMA:	Trombotik Mikroanjiopati
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör

TTP:	Trombotik Trombositopenik Purpura
VEGB:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
vWF:	von Willebrand Faktör



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Alternatif yolda yer alan proteinlerin özellikleri.....	17
Tablo 2. aHÜS hastalarında genetik çalışma.....	21
Tablo 3. aHÜS hastalarında başlangıçta ve idamede eculizumab doz şeması	25
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	38
Tablo 5. Hastaların soygeçmiş özellikleri	39
Tablo 6. Hastaların başvuru anındaki enfeksiyon durumu.....	39
Tablo 7. Hastaların tanı anındaki hemoglobin, trombosit sayısı, MCV ve MPV ölçümlerine ilişkin değerleri	41
Tablo 8. Genetik değişim saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri	42
Tablo 9. aHÜS ile ilişkili mutasyonun olduğu genler ve hasta sayısı	43
Tablo 10. CFH geninde gözlenen değişimler ve özellikleri.....	43
Tablo 11. CFB geninde gözlenen değişimler ve özellikleri	44
Tablo 12. Eculizumab verilen ve verilmeyen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerine ait karşılaştırma	46
Tablo 13. Eculizumab verilen ve verilmeyen hastaların genetik mutasyon varlığı ve özellikleri.....	47
Tablo 14. Evre 5 kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların genetik ve klinik özellikleri	48
Tablo 15. Eculizumab tedavisi sonlandırılan hastaların genetik ve klinik özellikleri	50
Tablo 16. Eculizumab doz aralığı uzatılan ve genetik değişim saptanan hastaların özellikleri	52
Tablo 17. Eculizumab tedavisi önerilen dozda devam eden hastaların genetik özellikleri	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Hemolitik üremik sendrom sınıflandırması	3
Şekil 2. <i>Escherichia coli</i> O157:H7 enfeksiyonlarının tipik klinik seyri	4
Şekil 3. ABD’de, Avrupa’da ve Arjantin’deki başlıca STEC serogrupları arasında hastalık özellikleri ile patojen genotipi arasındaki ortak ilişkiler	5
Şekil 4. Stx’lerin retrograd yol ile taşınması	7
Şekil 5. Hemolitik üremik sendromda böbrek lezyonu	8
Şekil 6. EHEC’in yol açtığı STEC-HÜS’de Stx’in etkileri	9
Şekil 7. STEC-HÜS şüphesi olan bir çocuğun değerlendirilmesi	11
Şekil 8. Kompleman yolaklarında görev alan moleküller	16
Şekil 9. TMA’ya yaklaşım.....	23
Şekil 10. Plazmaferez uygulanma protokolü	35
Şekil 11. Atipik HÜS hastaları için önerilen eculizumab tedavi dozları	36
Şekil 12. Kompleman genlerinde gözlenen değişimlere ait birliktelikler.....	44
Şekil 13. Eculizumab doz değişim aralıkları	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterize bir klinik tablodur (1). Bu sendrom, çocuklarda akut böbrek hasarının en sık nedenlerinden biri olmakla birlikte, kronik böbrek hasarına yol açma potansiyeli nedeniyle de önemli bir klinik problem olarak değerlendirilmelidir.

HÜS, ilk kez 1955 yılında tanımlanmıştır. Ancak, patofizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar son 20 yılda hız kazanmıştır. 2015 yılına kadar HÜS, diyare-pozitif (tipik) ve diyare-negatif (atipik) olarak sınıflandırılmıştır. Ancak, 2015 yılında etiolojinin temel alındığı bir sınıflandırma sistemi kabul edilmiştir. Buna rağmen, "tipik" ve "atipik" terimleri klinik pratikte halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Tipik HÜS, *Shiga-toksin (Stx) üreten Escherichia Coli (E.coli)* bakterisinin neden olduğu bir durumdur ve *Shiga-toksin üreten E.coli* ilişkili HÜS (STEC-HÜS) olarak da adlandırılır. Bunun yanı sıra, HÜS enfeksiyonlara (örneğin, *Streptococcus pneumoniae*) ve ilaçlara bağlı olarak ikincil şekilde de gelişebilir.

Kompleman aracılı HÜS (atipik HÜS), kompleman sisteminin kontrolsüz aktivasyonu sonucu ortaya çıkan endotel hasarı ve buna ikincil olarak gelişen patolojik durumu ifade etmek için kullanılmaktadır. Avrupa'da tahmini prevalansı bir milyon çocukta yedi olup, nispeten nadir görülen bir hastalıktır (2). Kompleman aracılı HÜS vakalarının büyük bir kısmı, kompleman faktörlerindeki genetik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (3). Kompleman proteinlerine karşı antikorların rol oynadığı HÜS formu ise, kompleman aracılı HÜS'lü hastaların %6 ila %10'unun etiolojisinde yer almaktadır (4). Ayrıca, bazı hastalarda eş zamanlı genetik mutasyonlar ve kompleman proteinlerine karşı antikorların birlikte bulunduğu gösterilmiştir (5).

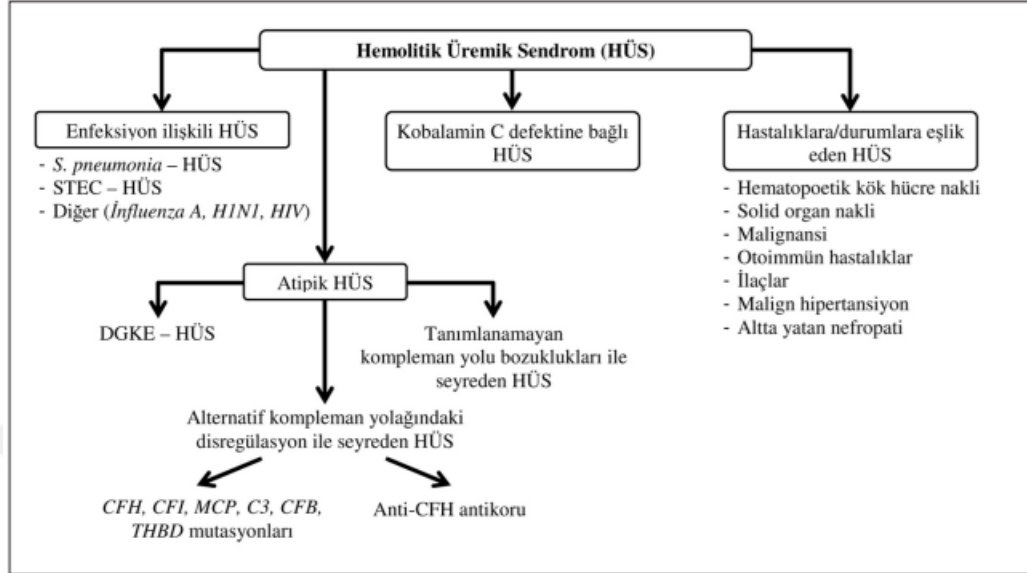
Bu çalışmada, HÜS tanısı alan çocuk hastalarda saptanan kompleman yolağı ile ilişkili genetik mutasyonların belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, mutasyon varlığı olan ve olmayan hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması, genetik mutasyon tipinin hastalık progresyonu ve renal sağkalım üzerindeki etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

HÜS, çocuklar ve yetişkinler arasında nadir görülen ancak ciddi seyreden bir hastalıktır (6). İlk kez 1955 yılında Gasser ve ark. tarafından tanımlanmıştır (7). Hastalığın temel bulguları trombositopeni, MAHA ve akut böbrek hasarıdır. Klinik bulgular, trombotik mikroanjiyopati (TMA) olarak adlandırılan spesifik bir patolojik lezyonun neden olduğu arteriyol ve kapiller damar duvarı anormalliklerine bağlı mikrovasküler tromboz sonucunda ortaya çıkar. TMA, farklı alt nedenleri içeren bir klinik durumdur ve bu nedenler arasında trombotik trombositopenik purpura (TTP), Stx aracılı HÜS ve kompleman aracılı HÜS de yer alır. TTP, ADAMTS-13 (Trombospondin Motifli bir Disintegrin ve Metalloproteinaz) aktivitesinde belirgin bir azalma (%5-10'un altı) ile seyreden bir TMA formudur. Bu nedenle, TMA tanısı alan her hastada ADAMTS-13 aktivitesi değerlendirilerek TTP tanısı doğrulanmalı veya ekarte edilmelidir (8).

2015 yılı öncesinde HÜS, “ishal-pozitif” (tipik) ve “ishal-negatif” (atipik) olarak sınıflandırılmıştır. Ancak, ishalin hem “tipik” hem de “atipik” vakalarda görülebilmesi nedeniyle bu sınıflandırmanın yanıltıcı olduğu anlaşılmış ve bu sınıflandırmadan vazgeçilmiştir. HÜS'ün ilk tanımlanmasından bu yana çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Tipik HÜS'ün en yaygın türü, *Shiga toksin üreten Escherichia coli* (STEC) kaynaklıdır ve bu duruma STEC-HÜS adı verilmiştir. Geriye kalan HÜS vakalarının büyük bir kısmı, alternatif yoldaki proteinleri kodlayan genlerdeki patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, atipik hemolitik üremik sendromun (aHÜS) tanımı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Yakın zamana kadar, STEC-HÜS dışındaki tüm HÜS vakaları “aHÜS” olarak adlandırılmaktaydı. Ancak, HÜS'e yol açabilecek birçok farklı neden bulunmaktadır. Bunlar arasında *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonu, transplantasyon, ilaçlar, otoimmün hastalıklar, malign hipertansiyon, kobalamin C (cblC) eksikliği ve DGKE (diaçilgliserol kinaz epsilon) mutasyonları yer almaktadır (9-11). Günümüzde mevcut sınıflandırma, HÜS'ü etiyolojik alt gruplara ayırmaktadır. Bu nedenle “aHÜS” terimi, DGKE-ilişkili HÜS, alternatif kompleman yolağında disregülasyona bağlı HÜS ve tanımlanamayan kompleman

yolu bozuklukları ile seyreden HÜS vakaları için kullanılması önerilmektedir (Şekil 1)(1).



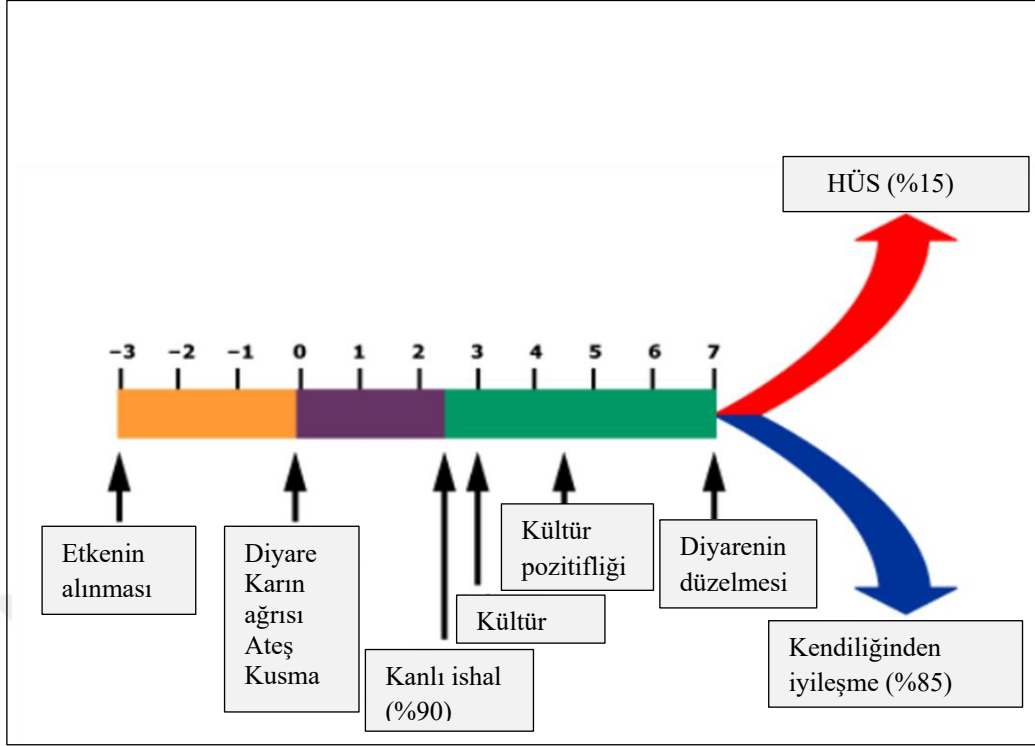
HÜS:Hemolitik üremik sendrom; STEC-HÜS:Shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendrom; DGKE:Diaçil gliserol kinaz epsilon; CFH:Kompleman faktör H; CFI:Kompleman faktör I; MCP:Membran kofaktör protein; C3:Kompleman 3; CFB:Kompleman faktör B; THBD:Trombomodülin

Şekil 1. Hemolitik üremik sendrom sınıflandırması (1)

2.1. Shiga Toksin İlişkili Hemolitik Üremik Sendrom (STEC-HÜS)

2.1.1. Epidemiyoloji

STEC, çocuklarda HÜS vakalarının yüzde 90'ından fazlasını oluşturur. Özellikle yaz aylarında ve kırsal kesimlerde Stx üreten enterohemorajik *E. coli* (EHEC) veya *Shigella dysenteriae*'ye (*S. dysenteriae*) bağlı gelişen akut gastroenterit (AGE) sonrası görülür (2). Genellikle karın ağrısı, kusma ve genellikle kanlı ishal ile birlikte prodromal bir hastalıktan önce gelir (şekil 2)(3). Esas olarak beş yaşın altındaki çocukları etkiler (1). Avrupa ve Kuzey Amerika'da rapor edilen yıllık insidans, 15 ila 18 yaş arasındaki çocuklarda 0,5-0,8/ 100.000 ve 3 ila 5 yaş arasındaki çocuklarda 1,9-2,9/ 100.000 vakadır (1, 4, 5). Birçok hayvanda bulunmasına rağmen özellikle sığırlar ana vektördür, sığırın bağırsağında ve dışkıсында bulunmaktadır. İnsanlara bulaş ise kontamine az pişmiş et, pastörize edilmemiş süt veya süt ürünleri, su, meyve veya sebzelerin tüketilmesinden sonra görülmektedir (6).



HÜS:Hemolitik üremik sendrom

Şekil 2. *Escherichia coli* O157:H7 enfeksiyonlarının tipik klinik seyri

Farklı *E.coli* suşları dünya çapında hem sporadik hem de epidemik STEC-HÜS vakalarıyla ilişkilendirilmiştir. STEC klinik olarak Stx 2'yi kodlayan gen içerenler [Stx 2; *Shiga* toksin 1'i (Stx 1) kodlayan bir gen olsun veya olmasın] ve Stx 2'yi kodlayan gen içermeyenler (sadece Stx 1'i kodlayanlar) olmak üzere iki gruba ayrılır (şekil 3)(4, 7, 8). HÜS ile ilişkili *E.coli* serotipleri bölgesel olarak ve zamanla değişiklik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve Latin Amerika da dahil olmak üzere dünyanın büyük bölümünde *E. coli* O157:H7, çocuklarda HÜS ile ilişkilendirilen en sık suş olmuştur (şekil 3)(1, 4, 9, 10). Bununla birlikte, O26, O80, O91, O111, O103, O104, O121 ve O145 dahil olmak üzere diğer suşlar da yaygın hale gelmeye başlamıştır (1, 11).

Shiga toksin genotipi		HÜS için risk var mı?	İlişkili STEC serogrup/serotipleri	Diyarenin özellikleri
Stx 1	Stx 2			
+	+	Yüksek risk	<i>E.coli</i> O26, O111, sorbitol fermente etmeyen O157: H7 ve O157: HNM	Kanlı
-	+	Yüksek risk	<i>E.coli</i> O80, O104, O121, sorbitol fermente etmeyen O157: H7 ve O157:HNM , sorbitol fermante eden O157: HNM	Kanlı
+	-	Risk az veya yok	<i>E.coli</i> O26, O103, O111	Kansız

Stx:Shiga toksin; HÜS:Hemolitik üremik sendrom; E.coli:Escherichia coli
Serotipler O (somatik) ve H (kamçı) antijenlerini belirtir. Serogruplar yalnızca lipopolisakkarit yan zinciri olan O antijenini belirtir

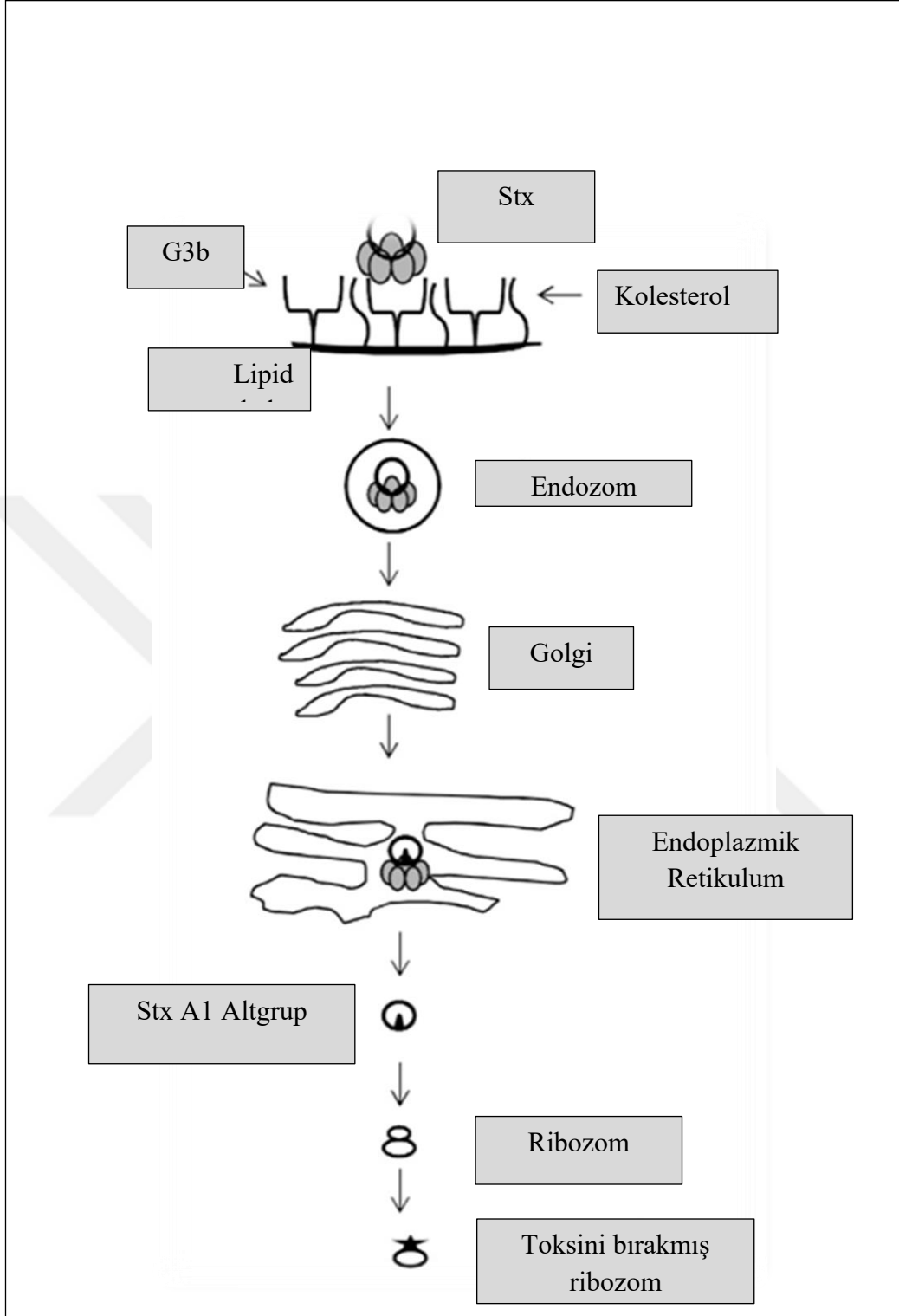
Şekil 3. ABD’de, Avrupa’da ve Arjantin’deki başlıca STEC serogrupları arasında hastalık özellikleri ile patojen genotipi arasındaki ortak ilişkiler

2.1.2. Patogenez

Bağırsak florasında yer alan *E.coli*, fakültatif anaerop gram negatif bir basildir. İnsanlarda enfeksiyon, kontamine az pişmiş et, pastörize edilmemiş süt veya süt ürünleri, su, meyve veya sebzelerin tüketilmesinden sonra ortaya çıkar (6). Vaka kontrollü prospektif bir çalışma, az pişmiş kıyma tüketiminin veya ishalleri bir kişiyle temasın, sporadik HÜS vakaları için ana risk faktörü olduğunu saptamıştır (6). İnsandan insana ikincil kontaminasyon da mümkündür (6, 12). Bu yüzden kreşlerdeki çocuklar arasında bulaş yaygın görülmekte olup endişe vericidir. Anaokulu sınıflarında da salgınlar rapor edilmiştir (13). STEC-HÜS kontaminasyon nedeniyle veya insandan insana bulaşma riski nedeniyle kardeşler arasında da yaygındır (6). Ayrıca, asemptomatik STEC taşıyıcısı olan sağlıklı bir anneden bulaşma nedeniyle neonatal HÜS'ün olduğu bir vaka raporu da mevcuttur (14).

E. coli O157:H7 'nin bulaşıcı dozu düşüktür. Bir çalışma, 10 kadar canlı *E. coli* O157:H7 'nin insanlarda hastalığa neden olabileceğini öngörmüştür (15). STEC'in temel virülans özelliği, Stx üretme yetenekleridir. *E. coli*'nin pek çok serotipi, Stx 1 ve/veya Stx 2' yi kodlayan genlere sahiptir (Bkz. Şekil 3). Stx , bilinen en güçlü bakteriyel toksinlerden biridir. Stx, *S.dysenteriae* 1'de ve *E. coli* 'nin bazı serogruplarında (*E. coli*'de Stx 1 olarak adlandırılır) bulunur. Stx1'e ek olarak veya Stx 1 yerine bazı *E. coli* suşları, Stx/Stx 1 ile aynı etki gücüne sahip ancak antijenik olarak farklı olan ikinci tip Stx olan Stx 2'yi üretir. Her toksinin alt tipleri tanımlandığından, her grup için prototip toksin artık Stx 1a veya Stx 2a olarak adlandırılmaktadır. Stx'ler iki ana alt birimden oluşur; bir A alt birimi, beş özdeş B alt biriminden oluşan bir pentamere kovalent olmayan şekilde birleşir. Toksinin A alt birimi ökaryotik ribozoma zarar verir ve hedef hücrelerde protein sentezini durdurur. B pentamerin işlevi, öncelikle endotelial hücrelerde bulunan hücresel reseptör olan globotriaosilseramid (Gb3)'e bağlanmaktadır. Stx'ler hücre içinde retrograd bir şekilde hareket eder, böylece toksinin A alt birimi sitozole ancak toksinin endozomdan golgiye ve ardından endoplazmik retikulumla hareket etmesinden sonra ulaşır (Şekil 4)(16).

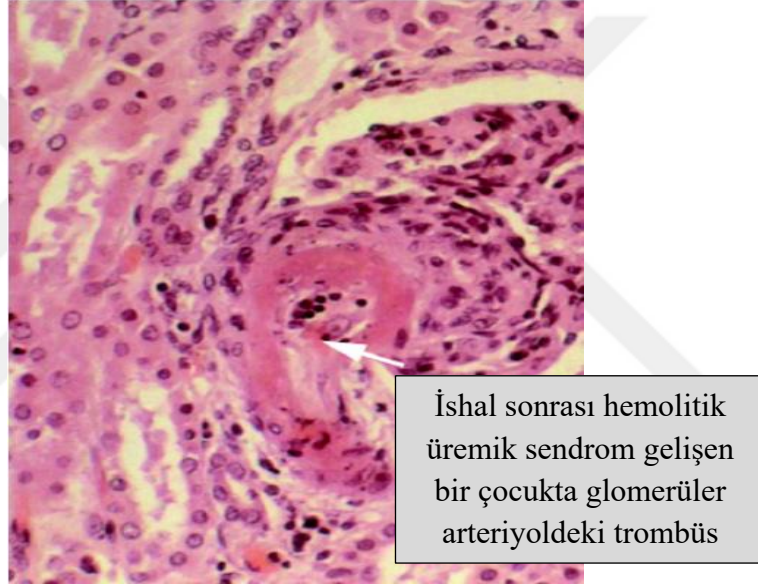
Stx üreten *E. coli* ile enfekte insanlarda, hastalığın en ciddi belirtisi olan HÜS, daha çok Stx 1a yerine Stx 2a üreten türlerle ilişkilidir. Stx 1a ve Stx 2a ayrıca çeşitli hücre tiplerine karşı sitotoksinite açısından farklılıklar gösterir, reseptör analoglarına veya benzer yapıdaki moleküllere farklı şekilde bağlanır, farklı kemokin yanıtlarını indükler ve birçok farklı yapısal özelliğe sahiptir (16).



G3b: Globotriaosilseramid; Stx:Shiga-toksin

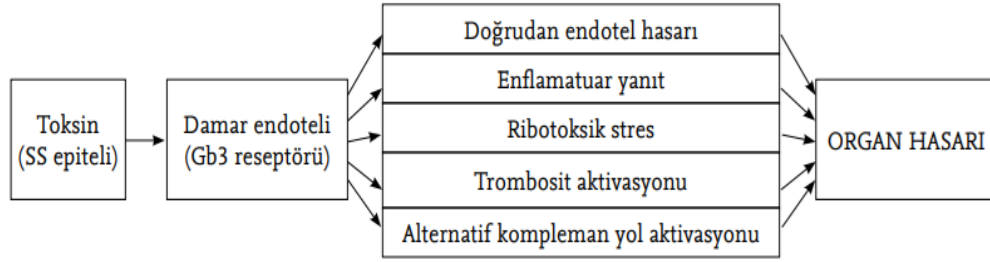
Şekil 4. Stx'lerin retrograd yol ile taşınması

Hastalığın patogenezindeki temel hadise endotel hücre hasarıdır. Endotel tabaka hasarlanması sonucu şişer, damar duvarı kalınlaşır ve damar lümeni daralır (17). Renal endoteldeki oluşan bu hasar, doku faktörü aracılığıyla ile endotelial alanı ve von Willebrand faktör (vWF) aracılığıyla subendotelial alanı da etkisi altına alır. Stx ile etkileşen vWF'in bir disintegrin ve metalloproteinaz olan ADAMTS-13 ile parçalanması gecikmekte ve trombüs oluşumuna sebep olmaktadır. İntravasküler mikrotrombüs, afferent renal damarlarda tıkanıklığa yol açarak akut böbrek hasarına neden olabilir (Şekil 5)(3).



Şekil 5. Hemolitik üremik sendromda böbrek lezyonu

Hasarlanmış endotel hücrelerinden salınan inflamatuvar sitokinler trombüs oluşumunu ve dokudaki yıkımı şiddetlendirir. Bunun etkisiyle daha fazla nötrofil, monosit ve makrofaj olay yerine gelir ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinler salınır. Sitokinler bununla beraber Gb3 salınımını da arttırarak hücre ölümünün sürmesine neden olur (şekil 6)(2, 18).



SS: Sindirim sistemi; Gb3: Globotriaosylceramide; Stx: Shiga-toksin; EHEC:Enterohemorajik E.coli; STEC-HÜS:Shiga toksin üreten E.coli ilişkili HÜS

Şekil 6. EHEC’in yol açtığı STEC-HÜS’de Stx’in etkileri

Stx’in P-selektin ve kompleman düzenleyici faktörleri etkilediği öne sürülmüştür. Stx kapiller endotelden P-selektin salınımını indükler. P-selektin alternatif yol aracılığıyla kompleman 3’ü (C3) aktifleyerek trombüse sebep olur. Son zamanlarda STEC-HÜS’ün patofizyolojisinde komplemanın da rol alabileceği söylenmektedir (19, 20).

Özet olarak Stx’in direk etkisi ile beraber, sitokinler, P-selektin ve kompleman aktivasyonu üzerinden endotelde hasar meydana getirip mikroanjiopatiyi tetikler (21).

2.1.3. Klinik

Kontamine yiyeceklerin alınmasından 3-8 gün sonra ishal başlar. İshal, vakaların yüzde 60 ila 90’ında kansız olarak başlar ve kanlı ishale dönüşür (3, 22). İshale, karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş de eşlik edebilir. EHEC ishali sonrası olguların %5-15’inde HÜS gelişir. Bakterinin serotipi (O157:H7), toksinin tipi (Stx 2), hastanın yaşı (<5 yaş), antibiyotik ve anti-motilite ilaç kullanımı, ateş, ciddi ishal, kız cinsiyet, yüksek lökosit sayısı ve genetik etmenler HÜS gelişmesini etkileyen risk etmenleri olarak sayılabilir (3, 23, 24).

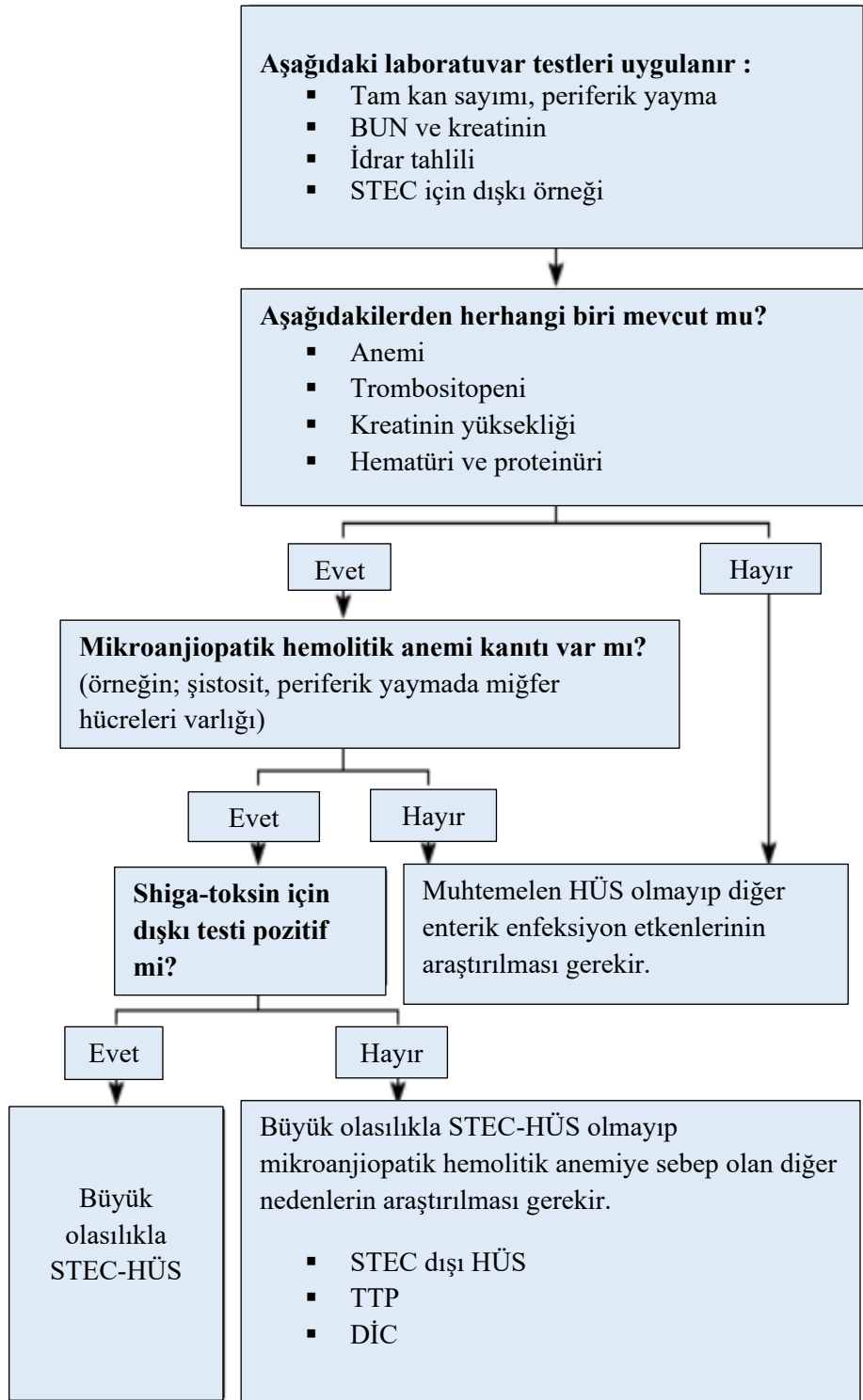
HÜS geliştikten sonra hastanın idrar çıkışı azalmaya başlar ve soluklaşır. Hastada coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni, laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği, haptoglobulin düşüklüğü ve çeşitli derecelerde renal yetersizlik

laboratuvar bulguları saptanır. Periferik yaymada parçalanmış eritrositler, şistositler gibi hemolitik anemi bulguları, trombositopeniye ait bulgular saptanır.

Böbrek ve gastrointestinal sistem (GİS) en sık etkilenen organlar olmakla birlikte, santral sinir sistemi (SSS), pankreas ve kardiyovasküler sistemde (KVS) de etkilenme olabilir (25, 26). GİS'te özafagustan perianal bölgeye kadar herhangi bir alan etkilenebilir. Daha ciddi belirtiler arasında şiddetli hemorajik kolit (yanlışlıkla ülseratif kolit olarak teşhis edilebilir), bağırsak nekrozu ve perforasyonu, rektal prolapsus, peritonit ve invajinasyon yer alır (27, 28). Kolonun transmural nekrozu daha sonra kolonik striktüre yol açabilir (29). Hepatomegali ve/veya serum transaminazlarında artış sık görülen bulgulardır. SSS tutulumunun belirtileri arasında bilinç durum değişikliği, nöbet, koma, hemiparezi ve kortikal körlük yer alır (30). Kardiyak fonksiyon bozukluğu aşırı sıvı yüküne, hipertansiyona (HT) veya hiperkalemiye bağlı olabilir. TMA'ya bağlı, miyokardit, kalp tamponadı ve perikardiyal hastalık gibi doğrudan kalp tutulumu da rapor edilmiştir (31-35). Endokrin sorunlar arasında hastaların yüzde 10 kadarında glukoz intoleransı gelişir. Geçici diyabet ortaya çıkabilir ve nadiren yıllar sonra kalıcı diyabet gelişebilir (27, 36, 37). HÜS'te mortalite %3-5 arasında değişmektedir ve çoğunlukla da SSS'nin etkilendiği hastalarda gözlemlenmiştir (38, 39).

2.1.4. Tanı

Yakın zamanda ishal (muhtemelen kanlı) öyküsü olan ve çoklu sistem bozukluğunun semptom ve bulgularıyla başvuran bir hastada HÜS için hızlı ve doğru bir değerlendirme gereklidir (Şekil 7).



BUN:Kan üre azotu; STEC:Shiga toksin üreten E.coli; HÜS:Hemolitik üremik sendrom; TTP:Trombotik trombositopenik purpura; DİC:Yaygın intravasküler pıhtılaşma

Şekil 7. STEC-HÜS şüphesi olan bir çocuğun değerlendirilmesi

Stx üreten bir bakteriye bağlı ishalin prodromun ardından ani başlangıçlı MAHA, trombositopeni, yüksek serum kreatinin ve/veya hematüri ve proteinüri ile gösterilen böbrek tutulumu varlığında STEC-HÜS'ten şüphelenilmelidir. Dışkı/ rektal sürüntüde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışılarak ve dışkı kültüründe toksinin gösterilmesiyle STEC-HÜS tanısından şüphelenilir. STEC-HÜS'lu az sayıda hastada ishal olmayabilir. İshalin olmaması STEC-HÜS tanısını dışlamamalıdır (40). Çoğu hastada HÜS klinik tanısına göre tedaviye başlanır. Böbrek biyopsisi, tanının kesin olmadığı ve ciddi trombositopeni nedeniyle işlemin kontraendike olmadığı seçilmiş hastalarda yararlı olabilir.

2.1.5. Tedavi

Shiga-toksin üreten EHEC ilişkili HÜS'te yönetim, destek tedavisi ve özgül tedavi olarak iki kısımda özetlenebilir.

Destek tedavi : Sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, kan basıncı yüksekliğinin kontrolü, diyaliz ve hematolojik değişkenlerin düzenlenmesi destek tedavinin ana hatlarını oluşturur.

Sıvı ve elektrolit tedavisi: HÜS tanılı hastaların standart sıvı yönetimi, patofizyolojisinde yer alan birbiriyle yarışan süreçler nedeniyle intravasküler hacmin azalmasına veya artmasına yol açabileceğinden dikkatli değerlendirmeye dayanmaktadır (3). İntravasküler hacmin azalması kusma, oral alımın azalması veya ishalden kaynaklanabilirken intravasküler hacmin artması oligüri veya anüriden kaynaklanabilir. Sonuç olarak sıvı yönetimi hastanın intravasküler sıvı durumuna ve böbrek fonksiyonuna göre belirlenir. Azalmış intravasküler hacmi olan hastalar övolemik bir duruma getirilirken, intravasküler hacmi artan ve idrar çıkışı azalmış olan hastalarda sıvı kısıtlanır. Özellikle kalp ve akciğer sorunu olanlarda, sıvının uzaklaştırılması için böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duyulabilir. Hasta övolemik duruma geldiğinde, böbrek fonksiyonu normale dönene kadar sıvı uygulaması “günlük verilecek sıvı miktarı = gözle görülmeyen kayıplar ($400 \text{ cc/ m}^2 / \text{gün}$) + idrar miktarı (mL/saat) + ek kayıplar” olarak hesaplanır. Sıvı dengesinin, hastanın kilosunun ve vital bulgularının yakın izlenmesi gerekir. HT veya kardiyopulmoner aşırı yüklenmenin ilk belirtisinde

sıvılar kısıtlanmalıdır. Diüretikler nadiren anüriyi önler, ancak özellikle kardiyopulmoner aşırı yükü olan hastalarda diürezi indüklemek için furosemid (2 mg/kg/doz) denenebilir. Yanıt alınamayan hastada diüretiklere devam edilmemelidir. Sıvı kısıtlaması ve/veya diüretik tedavisi hastanın bozulmuş kardiyorespiratuvar durumunu zamanında iyileştirmede başarısız olursa diyaliz tedavisi gereklidir.

Kan basıncı yüksekliği: HÜS'lu hastalarda HT, renin-anjiyotensin sisteminin iskemi kaynaklı aktivasyonundan ve/veya intravasküler hacmin aşırı genişlemesinden kaynaklanır (41). Yönetim sıvı durumunun düzeltilmesine ve antihipertansif ajanların kullanımı ile yapılmaktadır. Hastalığın akut döneminde antihipertansif tedavide ilk tercih edilecek ilaçlar kalsiyum kanal blokörleridir (nifedipin,nikardipin). HÜS'ün akut fazından sonra uzun süreli böbrek sekeli görülen hastalarda antihipertansif tedavinin anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine değiştirilmesi önerilmektedir. Uzun süreli ACE inhibitörü tedavisi, hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmenin yanı sıra kronik böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirebilen protein atılımını azalttığı için faydalı olabilir. Hipertansif ensefalopati gibi acil kan basıncı yüksekliği durumlarında intravenöz yolla tedavi tercih edilir.

Diyaliz: Semptomatik üremi (üremik ensefalopati, perikardit, kanama), azotemi ($BUN \geq 80-100$ mg/dL), diüretik tedavisine yanıtızsız ciddi sıvı yüklenme bulguları (kan basıncı yüksekliği, kalp yetersizliği), ilaç tedavisine yanıtızsız elektrolit ve asit-baz bozuklukları ($K^+ > 6,5$ mEq/L, $Na^+ < 120$ mEq/L, $pH < 7,1$) ve sıvı kısıtlaması nedeniyle tedavi ve beslenmenin sağlanamaması diyaliz endikasyonları olarak sayılabilir.

Akut dönemde hastaların büyük çoğunluğunun eritrosit ihtiyacı olmaktadır. Transfüzyon eşiği ile ilgili farklı öneriler olsa da hemoglobin (Hb) düzeyinin 7 g/dl olması veya 7.5 g/dl altında iken son 24 saatte 2 g/dl'den çok azalması halinde transfüzyon yapılması önerilmektedir. Ancak oligoanüri olan hastalarda hiperkalemi ve hacim yüklenmesi açısından dikkatli olunmalıdır (42). Trombosit süspansiyonu sadece hayati kanaması olan hastalara ya da cerrahi hazırlık aşamasında önerilir.

Plazma tedavisi: Plazma tedavisinin STEC-HÜS'lu hastaların tedavisindeki rolü belirsizdir. Şiddetli SSS tutulumu (örn. nöbet veya felç) olan hastalarda sıklıkla kullanılmasına rağmen, rutin olarak plazma tedavisi kullanılmamaktadır.

Kompleman aracılı HÜS hastalarında plazma tedavisi sıklıkla faydalıdır (38, 43).

Eculizumab: Kompleman aktivasyonunu bloke eden kompleman faktör C5'e karşı monoklonal bir antikor olan eculizumab, kompleman aracılı HÜS'lu hastaların tedavisinde kullanılmıştır, ancak veriler STEC-HÜS'taki etkinliği konusunda kesin değildir (43-48).

2.1.6. Prognoz

Mortalite ilk hastaneye yatış sırasında akut olarak meydana gelir ve bildirilen oranlar yaklaşık yüzde 3 ila 4'tür (49, 50). HÜS'ün akut fazındaki ölüm nedenleri arasında SSS hasarı (örn. beyin ödemi, iskemi), hiperkalemi, koagülopati, sepsis, kalp yetmezliği, pulmoner kanama ve GİS hasarı yer alır (49, 51). Hastaların yaklaşık yüzde 60 ila 70'i STEC-HÜS' un akut fazından tamamen iyileşir (52, 53).

HÜS nedeniyle uzun vadeli komplikasyonları olan çocuklarda, hastalığın akut fazı sırasında sıklıkla aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlası görülür:

- Tanı anında lökosit sayısının $> 20.000/ \text{mm}^3$ olması (54),
- Başlangıç oligüri / anüri (>5 gün anüri veya > 10 gün oligüri) ve uzun süreli diyaliz ihtiyacı olması (53, 55),
- Glomerüllerin yüzde 50'sinden fazlasını etkileyen glomerüler mikroanjiyopatiyi, arteriyel mikroanjiyopatiyi ve/veya kortikal nekrozu gösteren böbrek histolojisi varlığı,
- Kısa prodromal faz (56).

Akut dönemde olguların büyük kısmında diyaliz ihtiyacı olur. Oligo-anüri süresinin 2 haftadan uzun olması ve böbrek biyopsisinde global/ segmental sklerozların ve interstisyel fibrozisin varlığı böbrek tutulumunun kötü gideceğini gösterir. Nakil sonrası nüks beklenmez (38).

2.2. Atipik HÜS

2.2.1. Epidemiyoloji

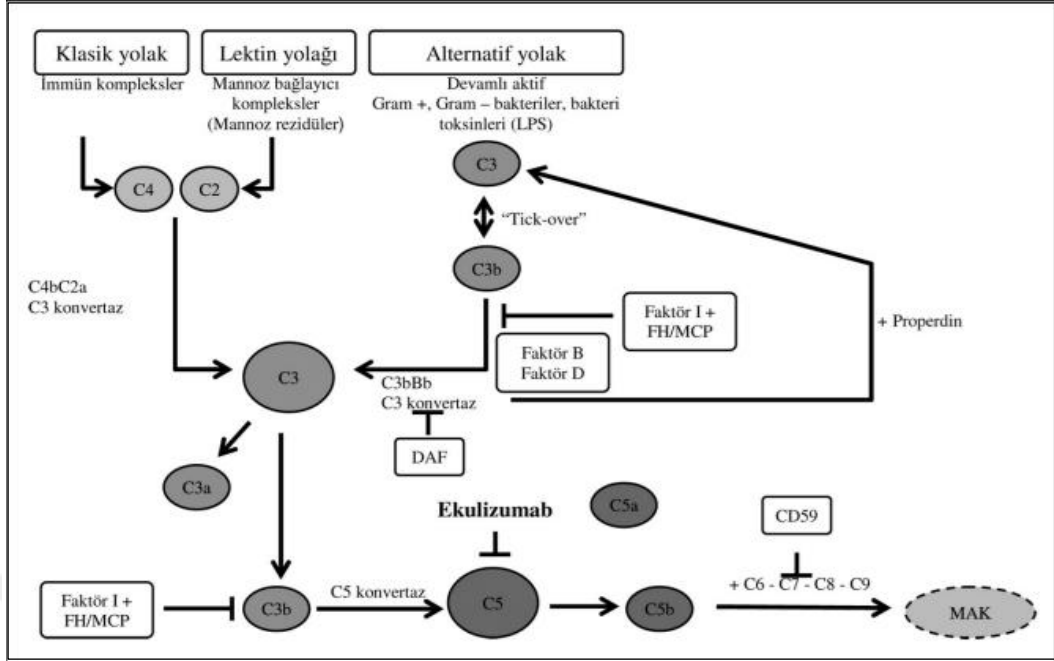
Tüm HÜS vakalarının %5-10'unu aHÜS'ün oluşturduğu düşünülmektedir. Atipik HÜS'ün yıllık insidansı ile ilgili farklı veriler vardır. Ağırlıklı olarak bir milyon popülasyonda 0.23-0.42 vaka olduğu belirtilmiştir (1). Çocukların yaklaşık %70'i 2 yaşından önce, %25'i ise 6 aydan önce ilk atağı yaşamaktadır. Yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar hastalar tanı almış olsa da genellikle çocuk ve adolesan yaş grubu etkilenmektedir. Kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Son 15 gün içinde ishal öyküsü olmayan, yaşı < 6 ay olan, tekrarlayan HÜS öyküsü olup daha önce HÜS şüphesi olan, ailede HÜS öyküsü varlığı, nakil sonrası rekürrens gösteren HÜS, C3 düzeyi düşüklüğünde aHÜS'ten şüphelenilmelidir. Mortalite oranı çocukluk çağında daha yüksek olmakla beraber böbrek işlevlerinin prognozu erişkin yaştaki aHÜS'lü olgularda daha kötüdür.

aHÜS farklı pek çok nedene bağlı gelişen ortak bir tablodur. Kompleman sisteminin düzenlenmesi ile ilgili bozukluklar aHÜS'ün en önemli nedenleridirler (57).

2.2.2. Patogenez

Kompleman Yol Bozuklukları

Kompleman aracılı HÜS, Avrupa'da tahmini prevalansının bir milyon çocuk başına yedi olduğu, nispeten nadir bir hastalıktır (58). Kompleman aracılı HÜS vakalarının çoğu, kompleman faktörlerinin gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır (57, 59, 60). Kompleman proteinlerine karşı antikorların, kompleman aracılı HÜS'lü hastaların yüzde 6 ila 10'unun etiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (61). Ek olarak hastalarda eş zamanlı genetik mutasyonlar ve kompleman proteinlerine karşı antikorlar bulunabilir (62). Kompleman sistemi “innate” immün sistemin bir parçasıdır. Temel olarak klasik, lektin ve alternatif yollardan oluşur (şekil 8).



LPS:Lipopolisakkarit; FH:Faktör H; MCP:Membran kofaktör protein; DAF:Bozulma hızlandırıcı faktör; MAK:Membran atak kompleks

Şekil 8. Kompleman yollarında görev alan moleküller

Alternatif kompleman yolağında görev alan proteinleri [kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör I (CFI), membran kofaktör proteini (MCP, CD46), trombomodulin] kodlayan genlerdeki “loss of function” mutasyonları, efektör proteinleri [kompleman faktör B (CFB), kompleman 3 (C3)] kodlayan genlerdeki “gain of function” mutasyonları ve/veya CFH’ye nötralizan antikor oluşumu gibi durumlarda alternatif yolakta disregülasyon oluşur ve endotelial yüzeylerde artmış C3 birikimi meydana gelir. Bunun sonucunda potent proinflatuar anafilotoksin C5a ve sonrasında da terminal kompleks C5b-9 oluşarak endotelial hasar ve TMA oluşur. Alternatif kompleman yolundaki düzenleyici bir proteini kodlayan CFH geninin varyantları ve CFH ile ilişkili proteinler (CFHR), kompleman aracılı HÜS’lu hastalarda görülen en sık tanımlanan genetik anormalliklerdir (57, 63). CFH varyantları olan hastalar, kompleman aracılı HÜS’lu tüm hastalar arasında en kötü sonuca sahiptir.

aHÜS ile ilişkili bu genlerin analizi tanı aşamasında gerekli değildir. Bu genlerin analizi, hastalığın prognozunu ve nakil sonrası tekrarlama riskinin belirlenmesini sağlar (Tablo 1)(64).

Tablo 1. Alternatif yolakta yer alan proteinlerin özellikleri (64)

Protein	Fonksiyon	aHÜS'teki sıklık (%)	5 yıldan sonra SDBY oranı (%)	Rekürrens (%)	Böbrek nakli sonrası rekürrens (%)
CFH	Faktör I kofaktörü	21-25	70-80	30-50	68-90
MCP/CD46	Membranda bağlı kompleman düzenleyici	5-22.8	10-50	58-90	11-20
CFI	C3b ve C4b inaktivasyonu	6-16.6	45-60	10-30	70-80
CFB	C3 ve C5 konvertaz oluşumu	1.9-4	70	Nadir	Nadir
C3	Kompleman yolak aktivasyonu	6-9	45-65	50	40-50
FHR	Faktör H otoantikoru ile ilişki	4.5-35	30-63	23-60	20
THBD/CD141	C3b yıkımı	2-5	53-60	23-30	Nadir

CFH:Kompleman faktör H; MCP:Membran kofaktör protein; CFI:Kompleman faktör I; CFB:Kompleman faktör B; C3:Kompleman 3; FHR:Faktör H ilişkili; THBD:Trombomodülin; SDBY:Son dönem böbrek yetmezliği; aHÜS:atipik HÜS

Kompleman Faktör H (CFH)

Alternatif kompleman yolundaki düzenleyici proteini kodlayan CFH geninin varyantları ve CFHR, kompleman aracılı HÜS'lu hastalarda görülen en sık tanımlanan genetik anormalliklerdir (57, 63). Kompleman ilişkili HÜS'lerin %20-30'unu oluşturmaktadır. Her yaş grubunda görülebilmekle beraber en sık süt çocukluğu döneminde görülür (65).

Faktör H'nin kompleman sistemi üzerinde değişik etkileri vardır. C3 konvertazı engeller ve degradasyonunu kolaylaştırır. FH ayrıca FI kofaktörü olarak hareket ederek birlikte C3b proteolizisi yaparak inaktif C3b (iC3b) oluşumuna yol açar. Bu şekilde anafilatoksin C5a ve membran atak kompleksi (C5b-C9) oluşmadan kompleman kaskadında kesintiye yol açar ve komplemanın indüklediği hasardan korur (66, 67).

CFH mutasyonu olan hastalar, kompleman aracılı HÜS'lu tüm hastalar arasında en kötü prognoza sahiptir. Hastaların yüzde 60 ila 70'i SDBY'ne ilerlemektedir (63, 68). Ayrıca böbrek nakli yapılan hastalarda hastalığın tekrarlama oranı da yüksektir. Hem otozomal resesif hem de otozomal dominant tipleri vardır. Bugüne kadar tanımlanmış yüzden fazla mutasyon vardır. Bazı mutasyonlarda serum CFH düzeyleri çok düşüktür, bazı mutasyonlarda ise normal ya da hafif düşük olabilir. Serum C3 düzeyi olguların % 30-50'sinde düşük saptanır (60, 63, 69). Bu nedenle normal serum CFH ve C3 düzeyi CFH mutasyon olasılığını dışlamaz.

Kompleman Faktör H Antikorları

CFH antikorları aHÜS olgularının yaklaşık %6-10'unda pozitif bulunur. FH antikorları, FH'a bağlanarak fonksiyon görmesini engellerler. C3 düzeyinde düşüklük görülebilir. Kompleman faktör H ilişkili protein 1 (CFHRP1) mutasyonu saptanan hastalarda FH antikorları %59-82 oranında görülür (70). En sık 5-13 yaş arasındaki çocuklarda görülür. SDBY ilerleme riski %30-40'dır (71, 72).

Membran Kofaktör Proteini (MCP)

MCP eritrositler hariç tüm hücrelerden sentezlenen bir transmembran proteindir (66). FI kofaktörü olarak C3b ve C4b'nin parçalanmasını sağlar. Kırktan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu heterozigot, bir kısmı homozigot ya da birleşik heterozigottur. Kompleman ilişkili HÜS olgularının %5-15'inde MCP mutasyonu saptanır. Çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Olguların 1/3'ünden azında serum C3 düzeyi düşüktür. MCP ile ilişkili HÜS, daha çok erken çocukluk döneminde bulgu vermekte olup çoğu hastada böbrek sağkalımı daha iyi olmaktadır ayrıca böbrek nakli sonrası düşük nüks oranına sahiptir (73).

Kompleman Faktör I (CFI)

Faktör I, FH'ı kofaktör olarak kullanarak C3b'yi inaktif formuna dönüştürülmesini sağlayarak kompleman aşırı aktivitesini engeller. Kompleman ilişkili HÜS olgularının % 4-10'undan sorumludur. Hastaların çoğunda heterozigot mutasyon olup bu da proteinde niceliksel veya niteliksel sorun ile sonuçlanır (74, 75). Hastaların üçte birinde serum CFI düzeyi ve %20-30'unda serum C3 düzeyi düşer (65). SDBY'ne gidiş %50-60'tır ve böbrek nakli sonrası tekrar oranı yüksektir (60).

Kompleman Faktör B (CFB)

Kompleman aracılı HÜS vakalarının yüzde 1 ila 3'ünde rapor edilmiştir (76, 77). CFB mutasyonları çok az sayıda tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar C3 konvertazın stabilitesini artırır. Bunun sonucunda alternatif kompleman yolu

sürekli aktive olur. Hastaların yüzde 70'inde böbrek yetmezliğine ilerleme görülür ve ayrıca böbrek nakli yapılan hastaların çoğunda HÜS nüksüne bağlı greft kaybı bildirilmiştir.

Trombomodulin

Trombomodulin CFI aracılığı ile C3b inaktivasyonunu sağlayan bir kofaktördür. Mutasyona uğramış gen kompleman aktivasyonuna neden olur. Kompleman ilişkili HÜS olgularının %3-5'inde heterozigot trombomodülin mutasyonu saptanmıştır.

Kompleman 3 (C3)

HÜS'lu hastalarda düşük C3 seviyelerine neden olan heterozigot C3 mutasyonları da tespit edilmiştir (78-80). C3, CFB ile birlikte C3 konvertazın aktif bölümlerini oluştururlar. C3 mutasyonları, C3 konvertazın sürekli aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon alternatif kompleman sisteminin düzenleyici proteinleri tarafından kontrol edilemez. Hastaların yarısı ila üçte ikisi, başvuruyu takip eden ilk yıl içinde SDBY'ye ilerler. Böbrek nakli sonrası hastalarda hastalığın tekrarlaması sık görülür.

Diaçil Gliserol Kinaz Epsilon Mutasyonu (DGKE)

DGKE mutasyonlarına bağlı gelişen aHÜS vakaları bildirilmiştir. İlgili gendeki mutasyonlar çoğunlukla fonksiyon kaybı tipindedir ve renal mikro damar sisteminde tekrarlayan tromboza yol açar. Bu nedenle DGKE'nın trombozun önlenmesinde önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir (81). DGKE mutasyonu olan bir grup hastada, membranoproliferatif glomerülonefrite benzer glomerüler mikroanjiyopatinin olduğu gösterilmiştir, diğer yandan HÜS ile başvuran hastalarda klinik genel olarak 1 yaşın altında ortaya çıkar (82). Ayrıca klasik HÜS triadına ek olarak bu hastalarda masif proteinüri görülmekte olup genellikle eculizumab tedavisine yanıt vermezler (83).

2.2.3. Klinik

Hastaların yarısından fazlasında alternatif kompleman yolunu aşırı aktive eden bir enfeksiyon öyküsü (üst solunum yolu enfeksiyonları veya AGE) vardır (84). Solgunluk, kusma, yorgunluk ve ödem sıklıkla görülür. Hastaların çoğunda klasik triad vardır. Hastaların önemli bir kısmında STEC-HÜS'te olduğu gibi hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı görülür. Ancak bu üç bulgu aynı anda hastada olmayıp zamanla da gelişebilir (85). aHÜS öncelikli olarak böbreği hedef alsa da hastaların yaklaşık %20'sinde ekstrarenal sistem tutulumu (SSS, KVS, akciğerler, deri, retinal vasküler sistem, GİS) görülebilmektedir. En sık ekstrarenal bulgu SSS tutulumudur (86). aHÜS'de en sık görülen belirti ve bulgular STEC-HÜS'e benzer şekilde; nöbet, görme kaybı, hemiparezi, baş ağrısı, bilinç düzeyinde değişiklikler, halüsinasyonlar ve ensefalopatidir. Daha nadir olarak konfüzyon, ajitasyon, reflekslerde azalma, nistagmus, diplopi, hemipleji, fokal nörolojik defisitler ve koma görülebilir (87). Manyetik rezonans görüntüleme beyaz cevher, beyin sapı ve bazal ganglionlarda iki taraflı lezyonları gösterebilir. Hastaların %10'unda KVS tutulumu (miyokard infarktüsü, miyokardit, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı) bildirilmiştir. Batın distansiyonu, kanlı ishal ve perforasyon GİS tutulumunun bulgularıdır (88, 89).

2.2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

aHÜS tanısı MAHA, trombositopeni ve böbrek yetmezliği tablosundaki hastada öykü, klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak konulur. MAHA periferik kanda parçalanmış eritrositlerin (şıştosit) bulunduğu coombs negatif anemidir. Retikülosit, LDH ve ferritin düzeyleri yükselirken haptoglobülin düzeyi düşük tespit edilir. Serum C3 düzeyi düşük veya normal sınırlarda olabilir. Protrombin, parsiyel tromboplastin zamanları ve fibrinojen düzeyi normal olmakla beraber fibrin yıkım ürünleri artmıştır. Böbrek bulguları hafif düzeyde böbrek işlevlerinde bozukluktan diyaliz ihtiyacına kadar değişkenlik gösterebilir. Böbrek yetmezliğini takiben elektrolit dengesizlikleri ve asidoz görülür. İdrarda nefrotik düzeylere kadar ulaşabilen proteinüri saptanabilir.

aHÜS'ten şüphelendiğimiz hastalarda öncelikle STEC-HÜS ve TTP ayırıcı tanısını yapmak gerekir. Bu amaçla Stx salgılayan *E.coli* için mikrobiyolojik inceleme ve ADAMTS-13 aktivitesine bakılır. İkinci adımda altta yatan nedenin saptanabilmesi amacıyla kompleman düzeyinin belirlenmesi ve genetik analiz uygulanabilir. Plazma tedavisi serum C3, C4, CFH, CFI ve kompleman antikor düzeyi sonuçlarını değiştirebileceği için örnekler tedavi öncesi bu aşamada alınmalıdır. Tablo 2'de verilen nedenleri olan tüm hastalara ayrıntılı genetik inceleme yapılmalıdır (90).

aHÜS ayırıcı tanısı, aynı zamanda anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı gibi eşlik eden bulgularla da ortaya çıkabilen çeşitli durumları içerir.

Yaygın intravasküler pıhtılaşma (DİC): Uzamış protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı ve yüksek düzeyde fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer dahil olmak üzere anormal pıhtılaşma değerleriyle HÜS'tan ayrılır. Genel olarak DİC, septik şokta olanlar veya ağır doku hasarı veya yıkımı geçirmiş olanlar gibi ciddi şekilde hasta olan pediatrik hastalarda görülür.

Tablo 2. aHÜS hastalarında genetik çalışma

Ne zaman	➤ İlk aHÜS atağı (STEC , TTP, ikincil nedenleri dışladıktan sonra)
	➤ aHÜS hastasına böbrek nakli öncesi
	➤ Hiç gecikmeden genetik araştırma
	-HÜS relapsı
	-Aile öyküsü
	-Post-transplant HÜS (de-novo)
Neden	Genetik tanımlama önemlidir çünkü
	➤ Hastalığın kompleman kökenli olduğunu göstermek için
	➤ Prognoz, relaps riski ve son dönem böbrek yetmezliği riskinin saptanması için
	➤ Aileye genetik danışma verilmesi için
	➤ Böbrek nakline karar vermek için
	➤ Genetik alt yapıya göre kompleman blokajının sağlanabilmesi için yapılacak çalışmalara yol gösterici olarak

STEC:Shiga-toksin üreten *E.coli*; TTP:Trombotik trombositopenik purpura; aHÜS:atipik HÜS

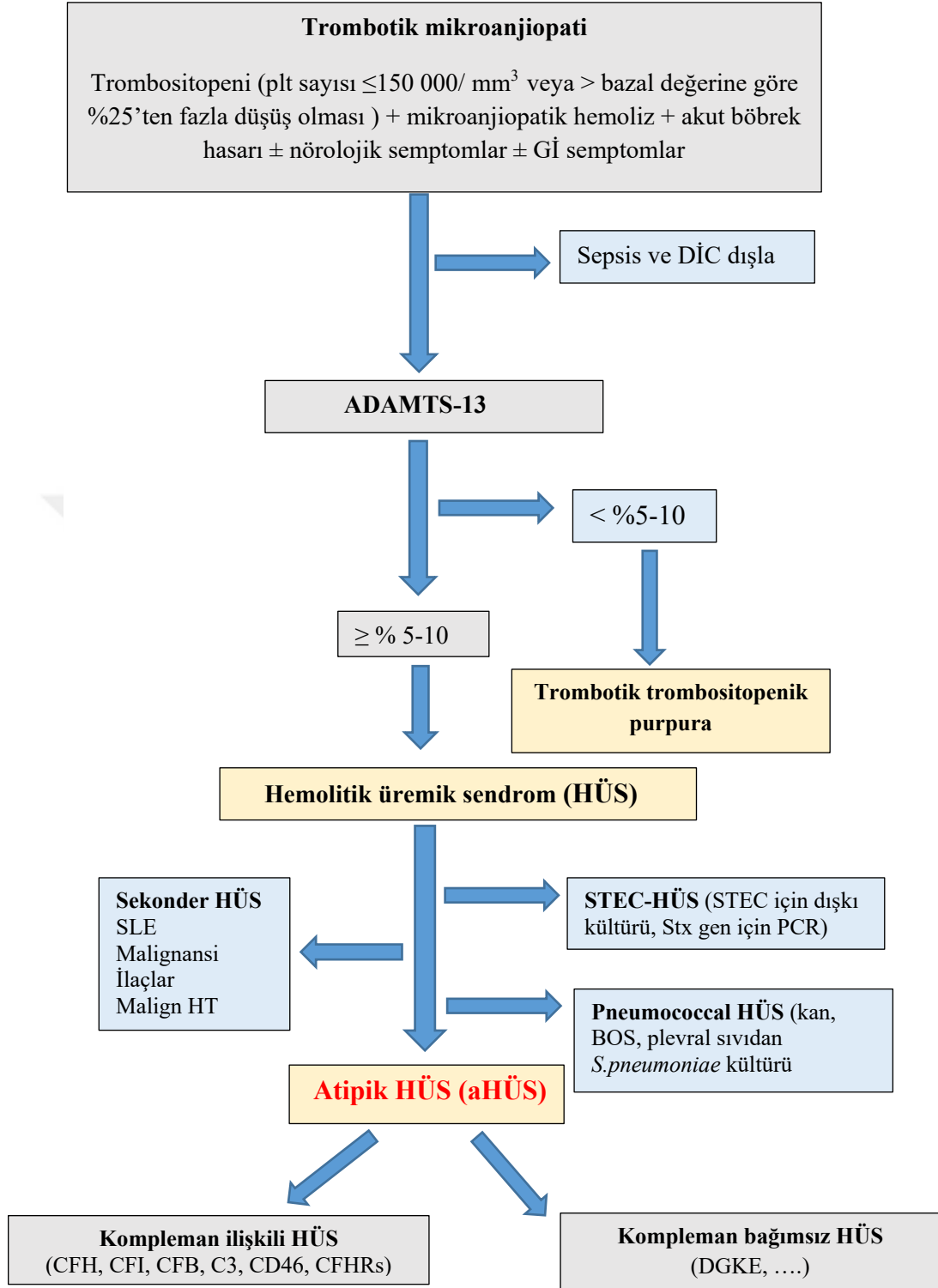
Trombotik trombositopenik purpura (TTP) : ADAMTS-13 genindeki mutasyonların neden olduğu vWF parçalayıcı proteazın yetersiz aktivitesinden veya edinilmiş anti-ADAMTS13 antikorlarının varlığından kaynaklanır. Pediatrik TTP nadirdir ve etkilenen çocuklar genellikle doğumda hemolitik anemi ve trombositopeni ile ortaya çıkar. Böbrek tutulumu sıklıkla yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar ve ilerleyici bir seyir gösterir. TTP, HÜS'tan anormal derecede düşük ADAMTS-13 aktivitesi ile ayrılır.

Sistemik vaskülit : Vaskülitli hastalarda tipik olarak başka sistemik semptomlar (artralji ve döküntü gibi) bulunur ve prodromal ishal hastalığı yoktur. Ek olarak vaskülitli hastalarda karakteristik nörolojik tutulum merkezi olmaktan çok periferiktir. Şekil 9'da TMA yaklaşım algoritmasından bahsedilmektedir (91).

2.2.5. Tedavi

aHÜS tedavisi destekleyici tedavi ve spesifik tedavi olmak üzere 2 gruba ayrılır. Destekleyici tedavi STEC-HÜS'te anlatıldığı şekliyle aynıdır.

Destekleyici Tedavi: Klinik olarak endike olduğunda anemi için eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır (çocuklarda Hb düzeyi < 6 g/dL veya hematokrit < %18 ise). Kendiliğinden veya invaziv bir işlem sırasında önemli klinik kanaması olan hastalar için trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Yeterli intravasküler hacmi korumak ve elektrolit anormalliklerini düzeltmek/ önlemek için uygun sıvı ve elektrolit yönetimine önem verilmelidir. Nefrotoksik ilaçların veya HÜS etiyolojisinde rol oynayan ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Semptomatik üremi, azotemi, şiddetli sıvı yüklenmesi veya tıbbi tedaviye dirençli elektrolit anormalliği olan hastalarda diyaliz endikasyonu mevcuttur. Yeterli ve uygun beslenmenin sağlanmasına önem verilmelidir.



Plt:Platelet; SLE:Sistemik lupus eritematozus; BOS:Beyin omurilik sıvısı; Gİ:Gastrointestinal; DİC:Yaygın intravasküler pıhtılaşma; STEC:Shiga-toksin üreten E.coli; HÜS:Hemolitik üremik sendrom; Stx:Shiga-toksin; PCR:Polimeraz zincir reaksiyonu; HT:Hipertansiyon; S.pneumoniae:Streptococcus pneumoniae; CFH:Kompleman faktör H; CFI:Kompleman faktör I; CFB:Kompleman faktör B; C3:Kompleman 3; CFHRs:Kompleman Faktör H ile ilişkili protein; DGKE:Diaçil gliserol kinaz epsilon; ADAMTS-13:Trombospondin Motifli bir Disintegrin ve Metalloproteinaz

Şekil 9. TMA'ya yaklaşım

Spesifik Tedavi: Plazma tedavisi ya plazma değişiminden (plazmaferez) ya da taze donmuş plazmanın (TDP) infüzyonundan oluşur. TDP içerisinde normal yapıda CFI ve CFH bulunmaktadır. Plazmaferez ile anormal genetik yapıdaki CFH, CFI, CFB ve anti-faktör H antikorları vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Plazma tedavisi uzun yıllar boyunca aHÜS'te ilk basamak tedavi olmuştur. Öte yandan plazma infüzyonu oligürik hastalarda volüm yüklenmesine sebep olabilirken plazmaferez ile akut böbrek hasarı olan hastalarda hacim yüklenmesi ve hipertansiyon riski de ortadan kalkmıştır. Kompleman aracılı HÜS hastalarının yaklaşık yarısı hem böbrek (normal veya gelişmiş böbrek fonksiyonu) hem de tam hematolojik iyileşme (yani hemoliz kanıtı yok ve normal trombosit sayısı) ile plazma değişimine yanıt vermektedir (60). Plazma tedavisine yanıt, etkilenen kompleman bileşenine bağlı olarak farklılık gösterir (66, 68). CFH geninde mutasyonu olan hastalarda, plazma tedavisi hastaların yaklaşık üçte ikisinde tam veya kısmi remisyonla sonuçlanmıştır. Bu durum, mortalitede azalmaya katkıda bulunmuş ve hastalığın seyrinde tedaviye erken başlanması durumunda böbrek fonksiyonlarının aylar veya yıllar boyunca korunmasını sağlamıştır (96-99). Ancak, tedaviye yanıt vermeyen hastalar SDBY'ne ilerlemiştir. CFI geninde mutasyonu olan hastalarda ise plazma tedavisine yanıt genellikle yetersiz kalmakta ve hastaların yalnızca yaklaşık dörtte biri remisyona girmektedir. CD46 eksikliği olan hastalarda ise plazma tedavisi ek bir fayda sağlamaz. Bunun nedeni, CD46'nın bir transmembran protein olması ve bu hastaların çoğunun plazma tedavisi olmadan tamamen iyileşmesidir (67, 72).

Ecilizumab: Son 10 yılda aHÜS tedavisinde önemli bir yenilik getirerek hastaların kötü prognozunu tersine çevirmiştir. Ecilizumab, kompleman proteinini C5'e bağlanarak onun bölünmesini engelleyen ve böylece terminal kompleman bileşenleri olan C5a ile membran atak kompleksi (C5b-9) üretimini durduran bir monoklonal antikordur (100). Kompleman aracılı HÜS'lü hastalarda terminal kompleman aktivasyonunun azalmasına neden olarak endotel hasarını, trombozu ve ardından gelen böbrek hasarını azaltır. Ecilizumab, yaklaşık 10 yıl boyunca paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tedavisinde kullanılmış ve bu hastalarda intravasküler hemolizi ve transfüzyon gereksinimini belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. HÜS tedavisinde ise ilk kez 2009 yılında Gruppo ve Rother

tarafından kullanılmıştır (101). Gözlemsel verilere göre, eculizumab tedavisi özellikle CFH ve CFI genetik varyantlarına sahip olan ciddi kompleman aracılı HÜS formlarında böbrek fonksiyonunun korunması ve hayatta kalma oranlarının iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (66, 102). Eculizumab tedavisi öncesinde *Neisseria menenjit*, *S.Pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae tip b*'ye karşı aşılama yapılması gerekmektedir. Eğer mümkünse eculizumab tedavisinden 2 hafta önce tercih edilmektedir. Eculizumab intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Eculizumabın indüksiyon dozu hastanın vücut ağırlığına göre belirlenir. aHÜS hastalarında eculizumab doz şeması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Başlangıç tedavisi sırasında, böbrek fonksiyonlarının (örneğin, idrar tahlili, BUN, kreatinin) ve hematolojik testlerin (trombosit sayımı ve tam kan sayımı) sık sık değerlendirilmesi gereklidir. Eculizumab tedavisi alan hastalarda tedavi etkinliği, kompleman hemolitik 50 (CH50) testi ve/veya ilaç düzeyi ile izlenebilir. Optimal kompleman blokajı için CH50'nin %10'un altında olması ve ilaç düzeyinin (Cmin) >100 µg/ml olması hedeflenir. Bu değerler dikkate alınarak eculizumab doz aralıklarının uzatılması bir seçenek olarak kullanılabilir. Eculizumab'a dirençli aHÜS vakalarında ise C5 bağlanma yerindeki varyasyonlar veya nefrotik proteinüri nedeniyle ilacın idrarla atılması gibi faktörler etkili olabilir (6).

Tablo 3. aHÜS hastalarında başlangıçta ve idamede eculizumab doz şeması

Ağırlık (kg)	Eculizumab Dozu (mg)					İdame (mg/sıklık)
	Hafta 1	Hafta 2	Başlangıç Hafta 3*	Hafta 4*	Hafta 5*	
5 - <10	300	300	-	-	-	300 / 3 haftada bir
10 - <20	600	300	-	-	-	300 / 2 haftada bir
20 - <30	600	600	600	-	-	600 / 2 haftada bir
30 - <40	600	600	900	-	-	900 / 2 haftada bir
≥40	900	900	900	900	1200	1200 / 2 haftada bir

*Çizgi ile gösterilen yerlerde, başlangıç tedavisi bittikten sonra idame tedaviye geçilir.

Eculizumab tedavisi, yaşamı tehdit eden ve ölümcül seyirli meningokokal enfeksiyonlarla ilişkilidir; bu enfeksiyonların yıllık görülme oranı yaklaşık % 0,5 olarak bildirilmiştir. Eculizumab ile tedavi edilen kompleman aracılı HÜS hastalarında bildirilen diğer ciddi yan etkiler arasında HT, asemptomatik

bakteriyemi, influenza, peritonit ve infüzyon bölgesinde venöz skleroz yer almaktadır (102). Gözlemsel çalışmalara dayanarak, tedaviye olumlu yanıt veren seçilmiş hastalarda eculizumab tedavisinin kesilmesi mümkün olabilir (104-107). Ancak, bazı hastalarda nüksler meydana gelebileceğinden, sıkı bir izleme protokolü (örneğin, düzenli idrar tahlilleri ve haftalık tam kan sayımı) gereklidir. Nüks tespit edilen hastalarda, eculizumab tedavisine yeniden başlanarak başarılı sonuçlar elde edilebilir (6, 107, 108).

Eculizumabın kesilmesinden sonra nüks riskinin, altta yatan genetik varyanta bağlı olarak farklılık gösterdiği ve özellikle CFH, MCP, CFI genlerinde mutasyonu olan hastalarda daha yüksek nüks oranlarının görüldüğü görülmektedir (92, 93). Plazma tedavisine dirençli 17 pediatrik ve yetişkin hasta üzerinde yapılan çalışmada, başlangıçta diyalize ihtiyaç duyan beş hastadan dördü, eculizumab alırken diyaliz tedavisini bırakabilmiş ve iki yıllık takip süresi boyunca diyaliz ihtiyacı olmamıştır. 10 hastada, iki yıllık takip süresi boyunca devam eden, tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) $1,73 \text{ m}^2$ başına en az 15 mL/ dakikalık bir artışla böbrek fonksiyonunda bir iyileşme görülmüş. Eculizumab tedavisini bırakan biri de dahil olmak üzere iki hasta böbrek yetmezliğine ilerlemiş ve diyaliz tedavisine başlamış (94). İkinci çalışma plazma tedavisi almakta olan 20 hastayı içeriyordu. Eculizumab uygulanması tüm hastalarda plazma tedavisinin kesilmesi, iki yıllık takipte 20 hastanın 18'inde hematolojik parametrelerin normalleşmesi ve üç hastada böbrek fonksiyonunda iyileşme ile ilişkilendirilmiş. Başlangıçta diyalize giren iki hastada, biri diyalizde, diğeri böbrek nakli yapılana kadar diyalizde kaldığı için herhangi bir iyileşme olmamış. Ayrıca bir başka hasta da GİS kanaması nedeniyle hastaneye kaldırıldığı sırada diyalize ihtiyaç duymuş ve sonrasında hayatını kaybetmiş. On dört hastada kompleman varyantları veya CFH'ye karşı antikorlar olduğu belirlenmiş. İki yılın sonunda 18 hasta eculizumab tedavisine devam etmiş. Böbrek transplantasyonu geçirenler de dahil olmak üzere , ilk atak sırasında ve sonraki HÜS ataklarında eculizumab ile tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğunda hematolojik parametrelerde iyileşme ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiş (95-99).

Diğer tedavi seçenekleri: aHÜS'de izole böbrek nakli nakil sonrası hastalık rekürrensi ve buna bağlı olarak graft kaybı ile ilişkili olduğu için yapılmamalıdır. Eculizumab tedavisi öncesi karaciğer nakli ile beraber kombine nakil olarak yapılır iken eculizumab tedavisinin gündeme gelmesi ile beraber kombine nakilden uzaklaşmıştır. HÜS'lu hastalara, nakil öncesinde, altta yatan bir gen varyantının olup olmadığını belirlemek için kompleman genotiplemesi yapılmalıdır. Ek olarak genotipleme, tekrarlayan hastalık açısından en büyük risk altında olan alıcıları belirleyecektir. CFH, CFI veya C3 genlerinde varyantlar bulunan, plazma tedavisine yanıt vermeyen ve/veya hastalığı tekrarlayan hastaların, SDBY'ye ilerlemesi muhtemeldir (63). Bu hastalarda böbrek naklinin sonucu kötüdür çünkü nakledilen böbreklerin yüzde 50'sinde hastalığın tekrarı meydana gelir ve tekrarlayan hastalığı olanların yüzde 90'ında greft yetmezliği meydana gelir (57, 63, 100, 101).

İmmüsupresif Tedavi: İmmüsupresif tedavi (steroidler, siklofosamid, rituksimab) anti-CFH antikoruna sekonder gelişen aHÜS hastalarında kullanılabilir.

2.2.6. Prognoz

Klinik seyir ve sonuç, etkilenen kompleman bileşenine bağlı olarak değişir. CFH geninde mutasyonu olan hastalar genellikle kötü prognoza sahiptir; çoğu hasta, ilk yılda SDBY ilerlemektedir. CD46 gen mutasyonuna sahip hastalar, nüksetme oranı yüksek olmasına rağmen genellikle SDBY'ne ilerlemezler. CFI geninde mutasyonu olan hastalar, CFH ve CD46 geninde mutasyonu olanlara göre ara gidişata sahiptir ; hastaların yarısı, başvurudan sonraki iki yıl içinde SDBY'ye ilerlemektedir.

2.3. Kobalamin C (CblC) ilişkili HÜS

Kobalamin, hem homosisteini metiyonine dönüştüren metiyonin sentaz hem de metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümünde rol oynayan metil transferaz için bir kofaktördür (102). MMACHC (Metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip C) mutasyonları fonksiyonel kobalamin (vitamin B12)

eksikliğine neden olur. MMACHC geninde mutasyona sahip hastalar TMA kliniği ile prezente olabilir ve aHÜS tanısı ile adlandırılır.

Klinik bulgular, mikrosefali, nöbet, gelişimsel gerilik, ataksi, hipotoni ve hastaların çoğunda aHÜS tanısı ile karakterizedir (103). Spesifik olmayan ilk semptomlar yenidoğan döneminde ortaya çıkabilir ve kusma, gelişme geriliği, hipotoni, nöbet görülebilir (104, 105). Bu hastalarda HÜS semptomları tipik olarak şiddetlidir ve bebeklik döneminden sonra da görülür. Çoklu organ yetmezliği nedeniyle prognoz kötüdür. Psikiyatrik/ davranış sorunları ve miyelopati ile ortaya çıkan geç başlangıçlı formların daha iyi prognozlu olduğu rapor edilmiştir (106-108). Tanı, aminoasit ve organik asit kromatografisi ile konulur. Plazmada homosistein artışı ve metionin seviyesinde düşüklük ve yüksek oranda idrarla homosistein ve metilmalonik atılımını görülür. Ancak kesin tanı için MMACHC gen mutasyonu tespit edilmelidir. Tedavi olarak hidrosikobalamine ek olarak folik asit ve betain verilir (105, 109, 110). Tedaviye erken dönemde başlanmalıdır.

2.4. Pnömonokok ilişkili HÜS

Pnömonokok ilişkili HÜS, tüm çocukluk çağı HÜS vakalarının yüzde 5 ila 15'inden ve STEC dışı HÜS vakalarının yüzde 40'ında rapor edilmiştir (111, 112). Pnömonokok ile ilişkili HÜS esas olarak bebeklerde ve küçük çocuklarda görülür nadiren yetişkinleri etkiler. Pnömonokok hastalığından sonra HÜS görülme sıklığı yüzde 0,5 civarındadır.

En çok ampiyemli pnömoni sonrasında görülmekle birlikte daha az oranda menenjit sonrasında da görülmektedir. Özellikle 7 valanlı pnömonokok aşısı sonrasında invazif pnömonokokal hastalık sıklığı önemli oranda azalsa da *S. pneumoniae* ilişkili HÜS'ün yıllık insidansında azalma olmamıştır. Bunun da temel olarak *S. pneumoniae*'nin diğer suşlarının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir(1, 113).

Pnömonokok ilişkili HÜS'un patogenezi net aydınlatılamamış olmasına rağmen altta yatan mekanizmaların aşağıdakiler olabileceği öngörülmektedir (114).

- Plazminojeni bağlayan pnömokok yüzey proteinlerinin (PspC) ekspresyonunda artış meydana gelmektedir. Bu, fibrinojenin bozulmasına ve kompleman aktivasyonuna yol açan plazmin üretimiyle sonuçlanır ve endotelial hücre hasarına yol açar (115).
- Kompleman aracılı HÜS vaka raporlarında pnömokok ilişkili HÜS'lu bazı çocuklarda kompleman aktivasyonunun varlığını gösterdi (116, 117).
- Diğer bir hipotez *S. pneumoniae* tarafından üretilen nöraminidazların hücre yüzeylerinde yer alan siyalik asidi ortadan kaldırması ile ortaya çıkan Thomson-Friedenreich kriptantijenine (T-antijen) karşı IgM'lerin reaksiyonu sonrasında TMA gelişiminin ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir (23).

Pnömokok ilişkili HÜS hastaları tipik olarak pnömونيyle (%70) başvurur ve buna genellikle ampiyem veya efüzyon eşlik eder (112, 118). Menenjit, vakaların yaklaşık yüzde 20 ila 30'unda görülen ikinci en yaygın klinik prezentasyondur.

Pnömokok ilişkili HÜS, STEC HÜS'e kıyasla daha erken yaşta görülmektedir. Ayrıca renal ve hematolojik sistem tutulumu daha ciddi olup daha fazla transfüzyona ihtiyaç duyarlar. Böbrek dışı komplikasyonlar da yaygındır , pankreatit, purpura fulminans, kolesistit, tromboz, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve işitme kaybı da görülmektedir(118, 119).

Kan kültürü: Kan kültürleri pnömoninin etiyolojisini belirlemek için önemli bir yöntemdir. Önceden sağlıklı olan ve toplum kaynaklı pnömوني nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarla yapılan kesitsel bir çalışmada, kan kültürlerinin yüzde 2,5'i pozitif; pozitif kültürlerin yüzde 78'inde *S. pneumoniae* gelişmiş (120).

Plevral sıvı kültürleri: Plevral sıvı kültürleri pnömoninin etiyolojisini belirlemede önemli bir yöntemdir.

Balgam gram boyama ve kültürü: Balgam gram boyama ve kültürünün çocuklarda pek değeri yoktur çünkü çoğu çocuk yeterli balgam örneği üretemez ve birçoğu başvurudan önce antibiyotik almıştır. Çocuk yeterli balgam örneği

üretebiliyorsa gram boyama yapılmalı ve örnek polimorfonükleer lökosit ,epitel hücreleri ve bakterilerin varlığı açısından analiz edilmelidir.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Balgamda ve kanda pnömokok için PCR testleri geliştirilmiştir (121, 122).

Antijen testi: Çocuklarda pnömokokal pnömoni tanısı için önerilmez; çünkü asemptomatik kolonizasyonu olan çocuklarda pozitif olabilir.

Hastalığın yönetiminde pnömokokkal hastalığın tedavisi ve STEC-HÜS'te olduğu gibi destekleyici tedavi başlanır. Ayrıca invazif pnömokok hastalığına yönelik ampirik antibiyotik tedavisine kültür sonuçları ve duyarlılıklar beklenerek başlanmalıdır. Antibiyotiğe dirençli pnömokok suşlarının artan prevalansı nedeniyle ve genellikle altta yatan enfeksiyonun ciddiyeti nedeniyle, kapsam hem vankomisini hem de geniş spektrumlu bir sefalosporini (örneğin; sefotaksim veya seftriakson) içermelidir.

STEC-HÜS ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda hastanın diyaliz gereksinimi olmaktadır. Kan ürünlerinde T antijenine karşı antikorlar olması nedeni ile eritrosit transfüzyonu dekstran ile yıkanmalıdır ve TDP verilmemelidir (119).

Monoklonal antikor C5 inhibitörü olan eculizumabın faydalı olup olmadığı belirsizdir. Pnömokok ile ilişkili HÜS'lu çocuklarda kompleman aktivasyonuna ilişkin daha önce bahsedilen vaka raporlarından birinde, eculizumabın bu tedaviyi alan üç hastadan ikisinde faydalı olduğu ortaya çıkmıştır (117). Pnömokok ile ilişkili HÜS hastalarında mortalite ve uzun vadeli morbidite oranı, STEC hastalığı olanlara göre daha yüksektir. Akut dönemde mortalite oranı %12.3'tür. Uzun dönemde hastaların %23'ünde kronik böbrek hastalığı, %28'inde proteinüri, %19'unda HT olduğu bildirilmiştir (123).

2.5. İnfluenza ve H1N1 İlişkili HÜS

2009 yılındaki salgından sonra influenza A ve H1N1 enfeksiyonu olan olgularda HÜS gelişimini gösteren çok sayıda olgu bildirilmiştir (124). Ancak *S. pneumoniae* enfeksiyonunun influenza A enfeksiyonları sırasında sık görülen sekonder bakteriyel enfeksiyon olduğu unutulmamalıdır. Dolayısıyla HÜS, influenza enfeksiyonundan ziyade pnömokok hastalığından kaynaklanmış olabilir (125). HÜS'e yol açan patogeneze tam olarak bilinmemekle birlikte pnömokokla benzer 39 şekilde, virüs yüzeyindeki nöraminidazın eritrositlerdeki nöraminik asiti lizise uğratması sonucu Thomsen-Friedenreich antijeninin ortaya çıkmasına sebep olduğu ve bu şekilde HÜS'e yol açtığı öne sürülmüştür (126). Etkenin kültürler ve PCR ile gösterilmesi ve spesifik antikörlerin olması tanıyı koydurur. Tedavi için oseltamivir verilir.

2.6. Eşlik Eden Hastalıklara ve İlaçlara İkincil HÜS

Kemik İliği ve Solid Organ Transplantasyonu

Çeşitli transplantasyonlar sonrasında HÜS gelişebilir, ancak kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası mikroanjyopatiye özgü klinik ve laboratuvar bulgularının belirsizliği ve nakil sonrası diğer komplikasyonlarla benzerlik göstermesi nedeniyle, HÜS görülme sıklığı hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır (127).

Hematopoetik hücre transplantasyonunda, HÜS'ün radyoterapi, ilaçlar veya nakil sonrası enfeksiyonlarla ilişkili olduğu gözükmemektedir. Bu faktörler, doğrudan veya dolaylı olarak inflamatuvar ve prokoagülan faktörlerin salınımına yol açar ve tromboz oluşumuna neden olur (128).

HÜS, karaciğer, böbrek, kalp, akciğer, pankreas ve incebağırsak naklinden sonra da ortaya çıkarabilir.

Transplantasyon sonrası immün supresif ilaçlarla beraber *influenza A*, *sitomegalovirüs* ve *parvovirüs B19* gibi viral enfeksiyonlar da suçlanmıştır.

Malignite

Kanser hastalarında, TMA oluşumu kanserin doğrudan etkisi veya kemoterapi ve iyonizan radyasyona bağlı olarak görülebilir (129). Kanserli hücreler etkisiyle gelişen mikroanjiyopatide tümör hücresinden salınan pıhtılaşma faktörleri ve diğer sitokinler nedeniyle endotel zedelenmesi ve intravasküler fibrin birimi nedeniyledir (130).

Otoimmün Hastalıklar

HÜS, SLE, skleroderma ve antifosfolipid antikor sendromu gibi otoimmün hastalıkların klinik bir belirtisi olarak karşımıza çıkabilir.

Antifosfolipid antikor sendromunda böbrek tutulumu genellikle patolojik olarak glomerüler kılcal damarlardan ana renal arter ve vene kadar geniş bir yelpazedeki renal kan damarlarının inflamatuvar olmayan tıkanmasıyla karakterize edilir (131, 132). Glomerüler kılcal damarlar gibi küçük renal damarlar etkilendiğinde patolojik bulgular, HÜS ve TTP dahil olmak üzere TMA ile ilişkili diğer hastalıklardaki bulgulara benzemektedir.

Klinik bulgular asıl olarak ciddi kan basıncı yüksekliği, proteinüri ve böbrek yetmezliğidir (133). Steroid verilmesi ve plazmaferez tedavisinin tek başına veya birlikte uygulanması en yaygın tedavi şeklidir (134). Bunun yanında plazmaferez tedavisine ek olarak otoantikorların salınımını engellemek ve temizlemek amacıyla immünsüpresif ve sitotoksik ilaçlar da kullanılmış ve yanıt iyi olmuştur (135).

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) Enfeksiyonu

Aralarında çocukların da bulunduğu, HIV enfeksiyonu olan hastalarda HÜS veya TTP gözlenmiştir (136). Etkilenen hastaların çoğunluğu SDBY doğru ilerlemektedir. HÜS ile ilişkili HIV enfeksiyonunun görülme sıklığı, retroviral tedavilerin kullanılmaya başlanmasıyla azalmıştır.

İlaçlar

Birçok ilaç mikroanjiyopati gelişmesine sebep olabilir. Özellikle kinin bütün ilaca sekonder TMA vakalarının yaklaşık %50 sini oluşturan ve etki mekanizması belli olan tek ilaçtır (137). Bunların yanında bazı bitkisel ilaçların (*Cupressus funebris* ve *Echinacea pallida*) ve diyet takviyesinin (krom pikolinat) de TMA'ya yol açtığı gösterilmiştir (138).

HÜS, kalsinörin inhibitörleriyle (yani siklosporin veya takrolimus) tedavi edilen solid organ nakli alıcılarında ortaya çıkmıştır. Endotelin-1'in aracılık ettiği endotele doğrudan toksisite ile aHÜS indükleyebilir. TMA /HÜS genellikle yüksek dozda kalsinörin inhibitörlerinin uygulandığı nakil sonrası ilk birkaç ayda ortaya çıkar.

Maligniteyi tedavi etmek için kullanılan mitomisin, bleomisin , gempitabin veya sisplatin gibi sitotoksik ilaçlarında HÜS'e sebep olduğu bildirilmiştir. Mitomisin C'nin endotel üzerinde doğrudan toksik etkisi ile aHÜS'e neden olduğu düşünülmektedir. Antianjiyogenik tedavi olarak kullanılan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri, TMA / HÜS'ten sorumlu olabilir (139, 140).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Şekli

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji kliniğinde 18 yaşından önce HÜS tanısı alan ve düzenli izlenen; kompleman mutasyonları açısından genetik analiz yapılan hastalar dahil edildi. Medikal bilgilerine ulaşılamayan, takiplerine düzenli devam etmeyen, başka merkezde tanı alıp tanı anına ait verilere ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

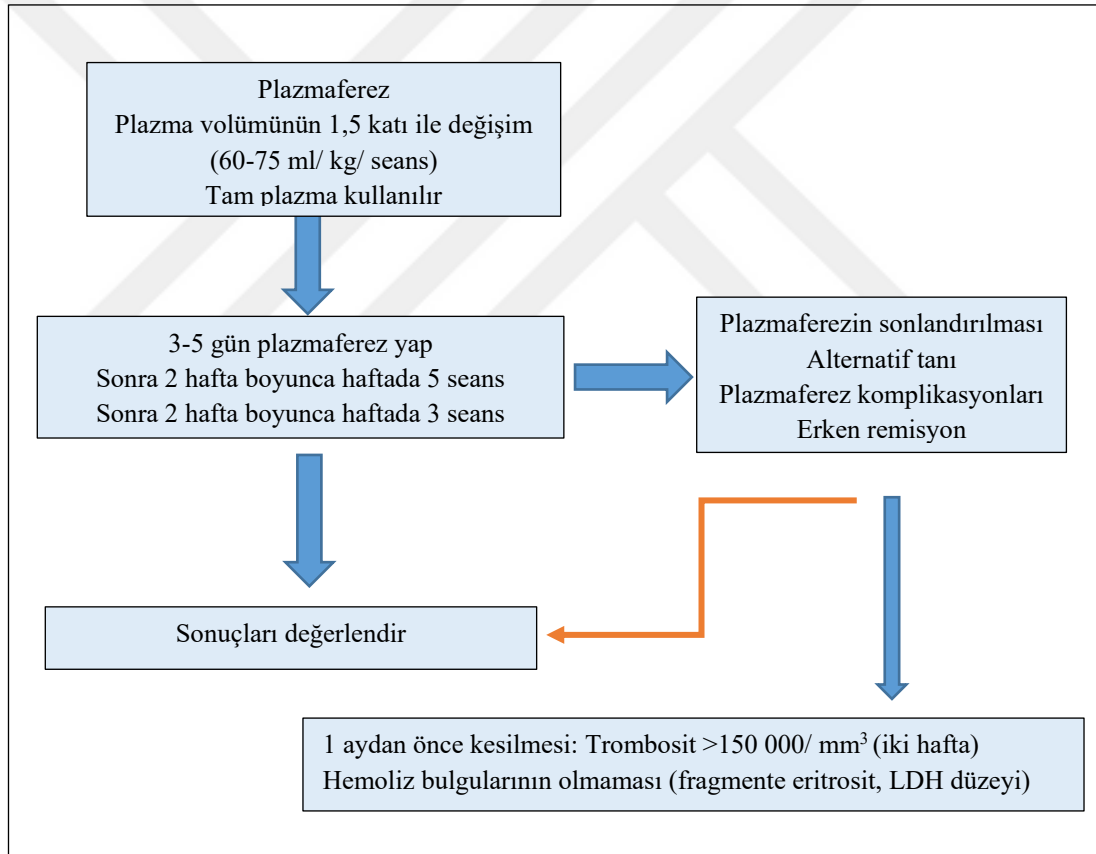
HÜS tanısı olan 48 hastanın dosyaları geriye dönük tarandı. Hasta dosyaları taranarak; cinsiyet, şikayetlerin başlama yaşı, şikayetlerin başlama zamanı başvuru anındaki laboratuvar bulguları, klinik seyir, komorbid hastalık varlığı, soygeçmiş özellikleri, semptom öncesi eşlik eden enfeksiyon durumu, kan transfüzyon durumu [Eritrosit süspansiyonu(ES), TDP, platelet), diyaliz ve plazmaferez uygulanma durumu, eculizumab alıp/ almadığı, eculizumab uygulanma aralığı ve değişim aralığı, değişim anındaki laboratuvar değerleri, genetik mutasyon varlığı ve transplantasyon durumları, son kontroldeki laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar tetkikleri BUN, kreatinin, tam idrar tetkikinde elde edilen dansite, eritrosit ve proteinüri varlığı ve miktarı, Hb, trombosit, ortalama korpüsküler volüm (MCV), ortalama platelet hacmi (MPV) değeri, albümin, sodyum, potasyum, LDH, retikülosit, haptoglobulin, C3, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi.

MAHA, coomb testinin negatif olması ve periferik kan yaymasında şistositlerin (kırmızı kan hücrelerin %10'u kadar) varlığı ve basket hücrelerinin görülmesiyle birlikte Hb seviyesinin < 10 gr/dL olması olarak belirlendi. Ayrıca serumda LDH artışı ve/ veya haptoglobulin seviyesinde azalma da tanıyı destekler bulgulara dahil edildi. Trombositopeni, trombosit sayısının $150.000/mm^3$ 'ün altında olması veya başlangıçtan %25'ten fazla düşüş olması olarak tanımlandı.

Hipertansiyon (HT): Sistolik veya diyastolik kan basıncının, en az üç ayrı zamanda, yaş, cins ve boya göre ≥ 95 . persentil olması olarak tanımlandı.

Hastaların tanı anındaki enfeksiyon durumlarına göre sınıflandırırken burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük, hırıltılı solunumu olan hastalar üst solunum yolu enfeksiyonu; karın ağrısı, kanlı/ kansız ishal, mukuslu dışkılama, kusması olan hastalar AGE olarak kabul edildi. SSS tutulumu bilinç durumunda dalgalanma, nöbet, baş ağrısı bulguları olan hastalar olarak kabul edildi.

HÜS'te tedavisinde kullanılan plazma replasmanı 15 cc/kg/doz olarak verildi. Plazmaferez ise plazma volümünün 1,5 katı değişimi olarak planlandı. Şekil 10'da plazmaferez protokolü ayrıntılı olarak sunulmuştur.



LDH:laktat dehidrogenaz

Şekil 10. Plazmaferez uygulanma protokolü

Eculizumab tedavisi firma tarafından kiloya göre düzenlenen dozaj tablosu göz önünde bulundurularak başlandı (Şekil 11). Eculizumab tedavisi alan tüm hastalar *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *Haemophilus influenza tip B*'ye karşı aşılandı. Aşı yanıtı için yeterli bekleme zamanı olamayan hastalara eculizumab tedavisi ile eş zamanlı olarak profilaktik penisilin tedavisi başlandı.

Beden ağırlığı	Başlangıç tedavisi	Devam tedavisi
>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

Şekil 11. Atipik HÜS hastaları için önerilen eculizumab tedavi dozları

Ege üniversitesine gönderilen ve hastamenizde çalışan aHÜS genetik sonuçları kaydedildi, sonuçlar hangi gende mutasyon olduğu, zigosite ve klinik yansımasına göre gruplara ayrıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistik için 'SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 21.0' kullanıldı. Örnekleme tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma, ortanca gibi tanımlayıcı istatistik kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamasının farkı 'Student t testi', parametrik test varsayımlarının sağlanamadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, iki grup için 'Mann-Whitney U' ve ikiden fazla grup için 'Kruskall Wallis'testleri kullanılmıştır. Kategorik veriler ise 'ki-kare anlamlılık testi' ya da Fisher's Exact test' ile incelenmiştir. Sonuçlar %95 anlamlılık düzeyi ya da 0,05 hata payı kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.3. Etik Kurul

Bu tez çalışmasına, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.03.2022 tarihli ve KAEK-151 sayılı kararı ile Etik Kurul Onayı alındıktan sonra başlandı.

4.BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde HÜS tanısı ile izlenen ve kompleman ile ilişkili mutasyonlar açısından genetik çalışma yapılan pediatrik yaş grubundaki 48 hasta dahil edildi.

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya katılan 48 hastanın 27'si (%56,2) kız, 21'i (%43,8) erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı 1,86 (IQR: 1,03-4,29) yıldır. En küçük başvuru yaşı 54 gün iken en büyük başvuru yaşı 16 yaş 9 ay idi. Yakınmaların başlama zamanı ile hastaneye başvuru zamanı arasında geçen süre ortalama 4,0 (IQR: 2,0-5,0) gündü. Hastaların tanı sonrası izlem süresi ortalama 3,79 (IQR: 1,41-7,89) yıldır (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikler (n=48)

Değişken	Değer
Cinsiyet (%)	
Kız	27 (%56,2)
Erkek	21 (%43,8)
Ortalama tanı yaşı (yıl)	1,86 (IQR: 1,03-4,29)
Ortalama yakınmaların başlangıcı ile başvuru zamanı arasında geçen süre (gün)	4,0 (IQR: 2,0-5,0)
Ortalama tanı sonrası izlem süresi (yıl)	3,79 (IQR: 1,41-7,89)

IQR:çeyrekler arası aralık

Hastaların 14'ünün (%29,2) annesi ile babası arasında 1.derece kuzen evliliği mevcuttu. Ayrıca hastaların 1'inin (%2,1) kız kardeşi de HÜS tanısı ile izlenmekteydi. Yedi hastanın (%14,6) ailesinde böbrek hastalığı tanısı ile izlenen birey mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların soygeçmiş özellikleri

	n	%
Akraba evliliği	14	29,2
Ailede böbrek hastalığı varlığı	7	14,6
Ailede HÜS varlığı	1	2,1

HÜS:Hemolitik üremik sendrom

HÜS tanısı öncesinde hastaların 42'sinde (%87,5) enfeksiyonu düşündürecek semptom mevcuttu. İshal, kusma, karın ağrısı gibi AGE bulguları ile başvuran 36 hasta (%75.0); burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük gibi üst solunum yolu semptomlarıyla başvuran 14 hasta (%30) mevcuttu. Ek olarak 1 hasta (%2) solunum sistemi muayenesinde patolojik bulgu saptanması nedeni ile pnömoni ön tanısı ile izleme alınmıştır. Hiçbir hastada *S. pneumoniae* etken olarak üretilmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların başvuru anındaki enfeksiyon durumu

	n	%
Akut gastroenterit	36	%75,0
Üst solunum yolu enfeksiyon varlığı	14	%30
Covid pnömonisi	1	%2

Başvuru sırasında oligüri %85,4 (n:41) hastada, ödem %83,3 hastada ve hipertansiyon %64,6 (n:31) hastada mevcuttu. İlk başvurusu sırasında hematürisi olan 28 hasta (%58,3) vardı. Hastaların %79,2'sinde (n:38) GİS ilgilendiren bulgular vardı. Bu bulgular arasında kanama, kanlı ishal, abdominal distansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve pankreas enzimlerinde yükseklik sayılabilir. Ayrıca hastaların 14'ünde (%29,2) SSS tutulumunu düşündürecek bulgu mevcuttu. Bu bulgular nöbet, görme kaybı, hemiparezi, baş ağrısı, bilinç düzeyinde değişiklikler, halüsinasyonlar ve ensefalopati idi.

4.2 Laboratuvar Bulguları

Hastaların ilk başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları ele alındığında BUN değerinin $61,75 \pm 29,81$ mg/dL, ortalanca serum kreatinin değerinin $2,05$ (IQR:1,52-3,96) mg/dL ve ortalanca glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerinin $51,0$ (IQR: 25,25-69,25) ml /dak/ $1.73m^2$ olduğu görüldü. Ek olarak, ortalama Hb düzeyi $8,10 \pm 1,50$ g/dL, ortalanca trombosit sayısı $66\ 500$ (IQR:35 000 -94 000) /mm³, ortalama MCV değeri $76,6 \pm 7,61$ fL, MPV $7,26 \pm 3,15$ fL idi. Tanı sırasında saptanan en düşük Hb düzeyi $3,90$ g/dL iken en düşük trombosit sayısı $10\ 000$ /mm³ idi. Hastaların başvuru sırasındaki ortalanca LDH düzeyi $1773,0$ (IQR:1274-2591) U/L dir. Retikülosit sayısı 39 hastada değerlendirildi ve 24'ünde (%61,5) artmış bulundu. C3 düzeyi 25 hastada (%52,1) düşük saptandı, en düşük C3 düzeyi 0.1 g/L idi.

Serum elektrolit değerleri incelendiğinde ortalama serum sodyum değeri $133,73 \pm 6,02$ mEq/L , ortalama serum potasyum değeri $4,53 \pm 0,78$ mEq/L olarak saptandı. Karaciğer enzimlerinden ortalanca ALT düzeyi $35,50$ (IQR 20,50-121,0) U/L , ortalanca AST düzeyi $79,50$ (IQR:57,0-157,50) U/L iken 16 hastanın (%33,3) ALT ve 25 hastanın (%52,1) AST düzeyi yüksek saptandı. Başvuru sırasındaki ortalanca CRP değeri $11,95$ (IQR:4,77-31,32) mg/L idi. Ayrıntılı bilgi için Tablo 7 incelenebilir.

4.3. Kompleman ile İlişkili Genlerde Saptanan Özellikler

HÜS tanısı alan ve genetik inceleme yapılan hastaların 35'inde (%72,9) bir veya birden fazla gende değişim saptandı. Genetik değişim saptanmayan hastalarda akrabalık oranı %26,7 iken bu oran genetik değişim saptanan hasta grubunda %30,3 idi (p: 0,796).

Tablo 7. Hastaların tanı anındaki hemoglobin, trombosit sayısı, MCV ve MPV ölçümlerine ilişkin değerleri

	Mean ($\pm$ SD)	Median (IQR)
Hemoglobin (g/dL)	8,10 $\pm$ 1,50	
Trombosit (BIN/mm ³)	76 200 $\pm$ 44 895	66 500 (IQR:35000 -94000)
MCV (fL)	76,6 $\pm$ 7,61	
MPV (fL)	7,26 $\pm$ 3,15	
BUN (mg/ dL)	61,75 $\pm$ 29,81	
Kreatinin (mg/ dL)		2,05 (IQR:1,52-3,96)
eGFR (ml /dak/ 1.73m ²)		51,0 (IQR:25,25-69,25)
LDH (U/L)	2015,50 $\pm$ 1300,52	1773,0 (IQR:1274-2591)
Sodyum değeri (mEq/L)	133,73 $\pm$ 6,02	
Potasyum değeri (mEq/L)	4,53 $\pm$ 0,78	
ALT (U/L)		35,50 (IQR:20,50-121,0)
AST (U/L)		79,50 (IQR:57,0-157,50)
CRP (mg/L)		11,95 (IQR:4,77-31,32)

MCV: Ortalama korpusküler volüm; MPV:Ortalama platelet hacmi; BUN:Kan üre azotu; GFR:Glomerüler filtrasyon hızı; LDH::Laktat dehidrogenaz; ALT:Alanin transaminaz; AST:Aspartat transaminaz; CRP:C-reaktif protein; g/dL:desilitre başına gram ; fL:Femtolitre; mg:miligram; ml:mililitre; dak:dakika; mEq/L: miliekivalan/litre; U:Unit; mean:ortalama; SD:Standart deviyasyon; median: ortanca; IQR:Çeyrekler arası aralık

Genetik değişim saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 8’de karşılaştırılmıştır. Tanı anında saptanan serum kreatinin değeri genetik değişimi olan hasta grubunda olmayanlara göre daha yüksek saptandı (3,31 $\pm$ 2,21 vs 2,22 $\pm$ 0,9, p:0,0099). Bununla birlikte ortalama C3 düzeyi, C3 düzeyi düşük hasta oranı ve LDH düzeyleri iki grup arasında benzerdi.

Tablo 8. Genetik değişim saptanan ve saptanmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Genetik değişim saptanmayan n:13	Genetik değişim saptanan n:35	p
Yaş (yıl)	2,90 ± 3,44	3,46 ± 3,74	0,764
Hemoglobin değeri (± SDS)	8,38 ± 1,97	7,89 ± 1,55	0,208
Trombosit sayısı (IQR)	52,500 (20,000-103,000)	63,000 (10,000 -)	0,373
Kreatinin değeri (± SDS)	2,22 ± 0,91	3,31 ± 2,21	0,009
LDH (IQR)	2191 (395- 7742)	1755 (262- 4490)	0,667
C3 (± SDS)	0,76 ± 0,28	0,91 ± 0,33	0,359
C3 değeri düşük hasta sayısı (%)	% 32,0	% 68,0	0,363

SDS:Standart sapma; IQR: çeyrekler arası aralık; LDH:Laktat dehidrogenaz; C3:Kompleman 3

En sık değişim gözlenen gen CFH'dir (% 53). Değişim gözlenen diğer genler ve sıklık oranları Tablo 9'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

CFH geninde en sık gözlenen değişim p. His402Tyr (c.1204 C>T) değişimi olup; 5 hastada homozigot ve 11 hastada heterozigot kalıtılıyordu. Veri tabanlarından tarandığında bu değişimin klinik önemi bilinmeyen bir değişim olduğu gözlemlendi. CFH'de gözlenen diğer değişimler sıklık sırasına göre p. Glu936Asp (c.2808G>T), p. Val62Ile (c.184G>A) ve p. Asn1050Tyr (c.3148A>T) idi. Ayrıntılı bilgi için Tablo 10'a bakınız.

Tablo 9. aHÜS ile ilişkili mutasyonun olduğu genler ve hasta sayısı

Gen	Sayı (n)	%
CFH	25	53
CFB	7	14
CFI	4	8
CD46	1	2
C3	3	6
C5	2	4
CFHR1	1	2
CFHR5	3	6
DGKE	1	2
Toplam	47	

CFH:Kompleman faktör H; CFB:Kompleman faktör B; CFI:Kompleman faktör I; C3:Kompleman 3; C5:Kompleman 5; CFHR: Kompleman Faktör H ile ilişkili protein; DGKE:Diaçil gliserol kinaz epsilon

Tablo 10. CFH geninde gözlenen değişimler ve özellikleri

Gen	Variant	Patojenite	Zigosite	Hasta sayısı(n)
CFH	p.His402Tyr (c.1204C>T)	VUS	homozigot	5
		VUS	heterozigot	11
CFH	p.Glu936Asp (c.2808G>T)	benign	heterozigot	11
CFH	p.Val62Ile (c.184G>A)	benign	heterozigot	4
CFH	p.Asn1050Tyr (c.3148A>T)	benign	heterozigot	1

CFH:Kompleman faktör H; VUS:Önemi belirsiz varyant

İkinci sıklıkta değişimin gözlemlendiği gen CFB idi. Çalışma popülasyonunda CFB geninde 3 farklı değişim olduğu gözlemlendi. Sıklık sırasına göre bu değişimler p.Glu566Ala (c.1697A>C), p.Arg32Trp (c.94C>T) ve p.Leu9His (c.26T>A) idi. Ayrıntılı bilgi için Tablo 11'e bakınız.

Tablo 11. CFB geninde gözlenen değişimler ve özellikleri

Gen	Variant	Patojenite	Zigosite	Hasta sayısı(n)
CFB	p.Glu566Ala (c.1697A>C)	benign	heterozigot	4
CFB	p.Arg32Trp (c.94C>T)	benign	heterozigot	2
CFB	p.Leu9His (c.26T>A)	benign	heterozigot	1

CFB:Kompleman faktör B

Kompleman ile ilişkili genler değişim saptanan hastaların 19’unda aynı gende birden farklı değişim yada farklı genlerde birliktelikler mevcuttu. Kompleman genlerinde gözlenen değişimlere ait birliktelikler Şekil 12’de özetlenmiştir.



CFH:Kompleman faktör H; CFB:Kompleman faktör B;C3:Kompleman 3; CFI:Kompleman faktör I;CFHR:Kompleman faktör H ilişkili protein; C5:Kompleman 5

Şekil 12. Kompleman genlerinde gözlenen değişimlere ait birliktelikler

4.4. Tedavi Özellikleri

Çalışmada değerlendirilen hastaların 2'si hariç tamamına (%95,8) TDP infüzyonu yapıldı. İlk TDP infüzyonu ile tanı arasında geçen süre ortalama 1 (IQR: 0-1,75) gündü. ES verilen hasta sayısı 40 (%83,3), trombosit verilen hasta sayısı 10 (%23,3) idi. Hastaların %41,7'sine plazma değişimi yapıldı. Tanı ile plazma değişimi arasında geçen süre ortalama 1 gün (IQR: 1,0-3,5) iken ortalama $6,35 \pm 3,69$ seans plazma değişimi yapılmıştı. Plazma değişim yapılan hastalar ile yapılmayan hastaların tanı yaşı, başvuru Hb, trombosit ve LDH değerleri arasında fark yoktu (yaş için 3,93 vs 2,65; p:0.385, Hb için 8.11 vs 8.02; p:0.900, plt için 68.157 vs 1.875; p:0.564 ve LDH için 2197 vs 1990; p:0.060).

HÜS tanısı alan hastaların 37'sine (%77,0) eculizumab tedavisi verildi. Bu hastaların 17'sine (%45.9) eculizumab öncesinde plazma değişimi yapılmıştı. Tanı sonrası eculizumab uygulanma zamanı ortalama 6,0 (IQR: 5,0-8,0) gündü. Eculizumab verilen ve verilmeyen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerine ait karşılaştırma Tablo 12'de sunulmuştur. AGE sıklığı eculizumab kullanmayan hastaların tamamında mevcut iken bu oran eculizumab alan hastalarda %67,6 idi (p:0,031). Ayrıca eculizumab kullanan hastalarda oligüri sıklığı daha fazlaydı (p:0,021). Eculizumab tedavi kararında LDH ve C3 düzeyinin belirleyici olmadığı farkedildi.

Eculizumab tedavisi verilen 37 hastanın izlemde 24'ünde kompleman ile ilişkili genetik değişim olduğu gözlemlendi. Eculizumab uygulanmayan 11 hastanın 8'inde genetik değişim olduğu gözlemlendi. Ayrıntılı bilgi için Tablo 13'e bakınız.

Tablo 12. Eculizumab verilen ve verilmeyen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerine ait karşılaştırma

Değişken	Eculizumab alan (n:37)	Eculizumab almayan (n:11)	p
Ortanca tanı yaşı (yıl)	1,93	1,78	0,668
Erkek cinsiyet (%)	18 (%41,6)	3 (%27,3)	0,214
Akrabalık varlığı (%)	12 (%32,4)	2 (%18,2)	0,366
AGE varlığı (%)	25 (%67,6)	10 (%100)	0,031
Oligürü varlığı (%)	34 (%91,9)	7 (%63,6)	0,021
HT varlığı (%)	26 (%72,2)	5 (%45,5)	0,105
Hb değeri (g/ dL)	8,02 ± 1,87	8,09 ± 0,98	0,911
Plt değeri (bin/ mm ³)	57 000	63 000	0,859
Ortanca LDH değeri (U/L)	1819,50	2006,00	0,873
Tanı anı kreatinin değeri (mg/dL)	3,15 ± 2,01	2,44 ± 1,82	0,302
Tanı anı C3 düzeyi	0,84 ± 0,32	0,93 ± 0,30	0,427
C3 düşüklüğü olan hasta sayısı (%)	20 (62,5)	5 (%45,5)	0,329

AGE:Akut gastroenterit; Hb:Hemoglobin; HT:Hipertansiyon; Plt:Platelet; LDH:Laktat dehidrogenaz; C3:Kompleman 3

Tablo 13. Eculizumab verilen ve verilmeyen hastaların genetik mutasyon varlığı ve özellikleri

	Eculizumab verilen hastalar (n:37)	Eculizumab verilemeyen hastalar (n:11)
aHÜS ile ilişkili gende mutasyon bulunmayanlar	13 (%35,1)	3 (%27,2)
aHÜS ile ilişkili gende mutasyon bulunanlar	24 (%64,8)	8 (%72,7)
Mutasyonun olduğu gen		
CFH	19	6
CFB	5	2
CFI	3	1
CD46	1	
C3	2	1
C5	2	
CFHR1	1	
CFHR5	2	1
DGKE	1	

CFH:Kompleman faktör H; CFB:Kompleman faktör B; C3:Kompleman 3; CFI:Kompleman faktör I; CFHR:Kompleman faktör H ilişkili protein; C5:Kompleman 5; aHÜS:atipik HÜS; DGKE:Diaçil gliserol kinaz epsilon

İzlemde hastaların 33'ünde (%68,7) renal replasman tedavisine ihtiyaç duyuldu. Bu hastaların 25'ine (%75,8) HD, 8'ine (%24,2) PD'i uygulanmıştı. Tanı anıyla ilk diyaliz uygulanma zamanı arası süre 1 (IQR: 0-4) gündür. Böbrek fonksiyonları takipte düzelen ve diyaliz ihtiyacı kalmayan 25 hastanın ortalama diyaliz seans sayısı 6,0 (IQR:2,0-18,0) idi.

Sekiz hastada (%16,6) böbrek fonksiyonlarında düzelme gözlenmedi, bu hastalardan 7'sine izlemde böbrek nakli uygulandı. Böbrek nakli yapılan tüm hastalara nakilden hemen önce eculizumab tedavisi yeniden başlandı. İzlemde evre 5 kronik böbrek hastalığı gelişen 8 hastanın ayrıntılı klinik ve tedavi özellikleri Tablo 14'te sunulmuştur

Tablo 14. Evre 5 kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların genetik ve klinik özellikleri

Hasta no	Tanı yaşı	İshal öyküsü	Plazma değişimi	Genetik analiz	Eculizumab uygulanması	Eculizumab kullanım süresi	Uygulanan renal replasman tedavisi	Son durum
1	23 aylık	+	+	Saptanmadı	+	6-7 yıl	PD	Böbrek nakli
2	17 aylık	+	-	CFH p.His402Tyr(c.1204C>T)(homozigot) CFB p.Glu566Ala(c.1697A>C)(heterozigot) CFI p.Pro50Ala(c.148C>G)(heterozigot)	+	-	HD+PD	Böbrek nakli
3	3,1 yaş	+	+	Saptanmadı	+	1 hafta	PD	Böbrek nakli
4	12 yaş	+	-	Saptanmadı	+	4 ay	HD	Böbrek nakli
5	5.2 yaş	-	+	CFHp.Asn1050Tyr(c.3148A>T)(heterozigot)	+	-	HD	Böbrek nakli
6	9 ay	+	+	CFH p.His402Tyr(c.1204C>G)(heterozigot) CFH p.Val62Ile(c.184G>A)(heterozigot)	+	2 yıl	HD+PD	Böbrek nakli
7	4,5 yaş	-	-	CFH p.His402Tyr(c.1204C>T)(heterozigot) CFHR5 p.Pro46Ser(c.136C>T)(heterozigot)	+	4 ay	PD	Böbrek nakli
8	12 aylık	-	-	Saptanmadı	+		HD	Exitus

HD:Hemodiyaliz; PD:Periton diyalizi; CFH:Kompleman faktör H; CFB:Kompleman faktör B; CFI:Kompleman faktör I; CFHR:Kompleman faktör H ilişkili protein

Eculizumab Tedavisi Sonlandırılan Hastalar

İlk HÜS tanısı sırasında eculizumab tedavisi başlanan 7 hastanın (%18,9) izleminde eculizumab tedavisi sonlandırıldı. Bu hastalardan birisinde DGKE geninde birleşik heterozigot [p.Gln143Ter (c.427C>T) ve p. Pro378Arg (c.1133C>G)] mutasyon varlığı saptandı.

Eculizumab tedavisi sonlandırılan ikinci hasta meningokok aşısı yapılmış olmasına rağmen meningokoksemi geçirdi; yakın izlem ile tedavisiz takip edilmektedir. Üçüncü hasta dış merkezden geç başvuru ile gelen ve eculizumab tedavisi altında böbrek fonksiyonlarında düzelme olmayan, izlemde böbrek yetmezliği nedeni ile kaybedilen bir hastaydı. Kalan 4 hastadan ikisinde başvuru yakınmaları sırasında AGE bulgularının olması, akrabalık öyküsü olmaması, ailede HÜS tanılı birey olmaması nedeni ile STEC ilişkili HÜS lehine yorumlandı ve ilk 3 dozdan sonra devam edilmedi. İki hastada ise izlemde aile ve hekim görüşmeleri sırasında ilaca bağlı yan etkilerden oluşan kaygılar nedeni ile sonlandırıldı. Bu hastalardan birinde eculizumab tedavi başlangıcından 1,5 yıl diğerinde 5 yıl sonra sonlandırıldı. Eculizumab tedavisi sonlandırılan hastaların özellikleri ve genetik sonuçları Tablo 15'te sunulmuştur. DGKE mutasyonu olan hasta hariç hiçbir hastada relaps gözlenmedi. DGKE mutasyonu olan hastada ortaya çıkan relaps eculizumab tedavisi almakta iken ortaya çıkmıştı; bu dönemde genetik analiz henüz sonuçlanmadığı için eculizumab tedavisine devam edildi; genetik analiz sonucu sonrasında eculizumab tedavisi sonlandırıldı. Tedavisiz izlemde yeni relaps gözlenmedi.

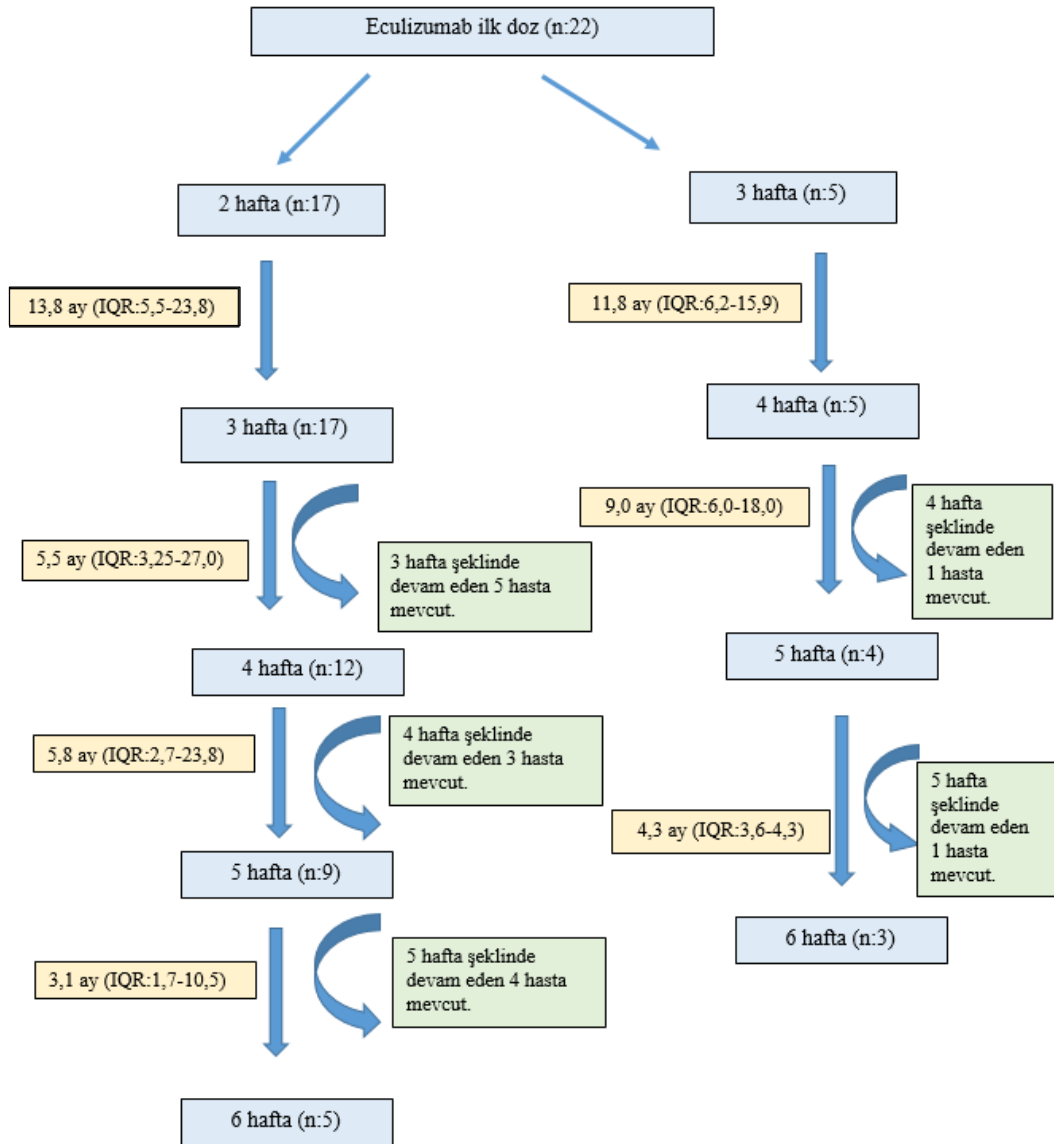
Tablo 15. Eculizumab tedavisi sonlandırılan hastaların genetik ve klinik özellikleri

Hasta no	Tanı yaşı	İshal öyküsü	Renal replasman tedavisi	Plazma değişimi	Genetik analiz	Kesilme nedeni	İzlem süresi (yıl)	Relaps varlığı
1	2 ay 10 gün	+	+	-	DGKE geninde p.Gln143Ter (c.427C>T) (het.) (Pat.) DGKE geninde p.Pro378Arg (c.1133C>G)(het.) (VUS)	DGKE mutasyonu	9,1	+
2	2 ay 5 gün	-	+	+	CFH geninde p.Glu936Asp(c.2808G>T)(het.)(benign) CFB geninde p.Arg 32 Trp (c.94C>T) (het.)(benign)	Meningokoksemi	10,2	-
3	8 ay 6 gün	-	+	+	C3 geninde p.Arg735Trp(c.2203C>T)(het.)(VUS) CFH geninde p.His402Tyr (c.1204C>T)(het.)(VUS)	Akut dönemde	5,5	-
4	2 yaş	+	+	-	Mutasyon saptanmadı.	Akut dönemde	0,9	-
5	7 yaş 3 ay	+	+	+	CFB geninde p.Glu566Ala (het.)(likely benign) C5 geninde p.Glu1437Asp (het.)(benign)	Yan etki kaygısı ile	7,05	-
6	6 yaş 8 ay	-	-	+	CFB geninde p.Arg32Trp(c.94C>T)(het.)(benign) CFH geninde p.His402Tyr (c.1204C>T)(homozigot)(VUS,benign)	Yan etki kaygısı ile	4,1	-
7	12 ay 9 gün	-	+	-	Mutasyon saptanmadı.	Exitus	Exitus	-

DGKE:Diaçil gliserol kinaz epsilon; Het.:Heterozigot; Pat.:Patojenik; VUS:Önemi belirsiz varyant; CFH:Kompleman faktör H; CFB:Kompleman faktör B; C3:Kompleman 3; C5:Kompleman 5

Ecilizumab tedavisinde doz aralığı uzatılan hastalar

Ecilizumab tedavisi altında yanıt alınan ve izleme devam edilen hastalardan 22'sinde (%59,4) izlemde doz aralığı uzatıldı. Ecilizumab tedavi aralığı uzatılan hastaların ortalama tanı yaşı 2,04 (IQR: 0,96-5,35) yıl ve %45,5'i erkekti. Ayrıca bu hastalardan 4'ü böbrek nakli sonrası ecilizumab tedavi almaktaydı. Tedavi başlangıcı ile ilk doz aralığı değişimi arasında geçen süre ortalama 12,2 (IQR: 5,0-20,7) aydı. Ecilizumab doz değişim aralıkları Şekil 13'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



IQR:çeyrekler arası aralık

Şekil 13. Ecilizumab doz değişim aralıkları

Ailede akrabalık öyküsü %27,3'tü ve bu oran diğer hasta grubundan farklı değildi (p:0.403). Genetik analiz sonuçları irdelendiğinde 7 hastanın genetik analiz sonuçlarında herhangi bir değişim gözlenmedi. 15 hastaya ait kompleman ile ilişkili genlerde saptanan değişimler, birliktelikler ve hastalık açısından önemi Tablo 16'da ayrıntılı olarak sunuldu.

Tablo 16. Eculizumab doz aralığı uzatılan ve genetik değişim saptanan hastaların özellikleri

Hasta no	Gen	Kodon	Aminoasit değişikliği	Zigosite	Önemi
1	CFH	c.2808G>T	p.Glu936Asp	Heterozigot	Benign
	CFI	c.1217G>A	p.Arg406His	Heterozigot	Benign
2	CFH	c.3148A>T	p.Asn1050Tyr	Heterozigot	Likely benign
3	CFH	c.184G>A	p.Val62Ile	Heterozigot	Benign
	CFH	c.1204C>T	p.His402Tyr	Homozigot	VUS, benign
4	CFB	c.1697A>C	p.Glu566Ala	Heterozigot	Likely benign
5	C5	c.2017C>A	p.Leu673Ile	Heterozigot	Likely benign
	C3	c.434T>C	p.Ile145Thr	Heterozigot	VUS
6	CFH	c.2808G>T	p.Glu936Asp	Heterozigot	Benign
7	CFH	c.2808G>T	p.Glu936Asp	Heterozigot	Benign
8	CFH	c.2808G>T	p.Glu936Asp	Heterozigot	Benign
	CFHR1	c.992A>G	p.Ter331Trp stop lost	Heterozigot	VUS
9	CFH	c.1204C>T	p.His402Tyr	Homozigot	VUS, benign
10	CFH	c.184G>A	p.Val62Ile	Heterozigot	Benign
	CFH	c.1204C>T	p.His402Tyr	Heterozigot	VUS, benign
11	CD46	c.104G>A	p.Cys35Tyr	Heterozigot	Likely patojenik
12	CFH	c.1204C>T	p.His402Tyr	Heterozigot	VUS, benign
	CFH	c.2808G>T	p.Glu936Asp	Heterozigot	Benign
	CFHR5	c.432A>T	p.Lys144Asn	Heterozigot	Benign
13	CFH	c.1204C>T	p.His402Tyr	Heterozigot	VUS, Benign
	CFH	c.2808G>T	p.Glu936Asp	Heterozigot	Benign
14	CFH	c.2808G>T	p.Glu936Asp	Heterozigot	Benign
15	CFH	c.1204C>T	p.His402Tyr	Homozigot	VUS, benign
	CFB	c.1697A>C	p.Glu566Ala	Heterozigot	Likely benign
	CFI	c.148C>G	p.Pro50Ala	Heterozigot	VUS

CFH:Kompleman faktör H; CFI:Kompleman faktör I; VUS:Önemi belirsiz varyant; CFB:Kompleman faktör B; C3:Kompleman 3; C5:Kompleman 5; CFHR:Kompleman faktör H ilişkili protein

Eculizumab tedavisine önerilen dozda devam edilen hastalara ait özellikler

Eculizumab tedavisi önerilen dozda devam edilen 8 hasta mevcuttu. 8 hastanın 3'ü böbrek nakli sonrası eculizumab tedavisi almaktaydı. Önerilen dozda eculizumaba devam edilen hastaların 4'ünün genetik analizinde herhangi bir değişim gözlenmedi. Genetik değişim saptanmayan 4 hastanın 1'i böbrek nakli sonrası eculizumab tedavisi almaktaydı. Genetik değişim saptanan hastalarda gözlenen değişimler Tablo 17'de sunuldu. Eculizumab tedavisine önerilen dozda devam edilen 8 hastanın hiçbirinde relaps gözlenmedi.

Tablo 17. Eculizumab tedavisi önerilen dozda devam eden hastaların genetik özellikleri

Hasta no	Gen	Kodon	Aminoasit değişikliği	Zigosite	Önemi
1	CFH CFI	c.1204C>T c.898A>G	p.His402Tyr p.Tyr300Ala	Homozigot Heterozigot	VUS, benign Benign
2	CFH CFH	c.184G>A c.1204C>T	p.Val62Ile p.His402Tyr	Heterozigot Heterozigot	Benign VUS, benign
3	CFH CFH	c.184G>A c.1204C>T	p.Val62Ile p.His402Tyr	Heterozigot Heterozigot	Benign VUS, benign
4	CFH CFHR5	c.1204C>T c.136C>T	p.His402Tyr p.Pro46Ser	Heterozigot Heterozigot	VUS, benign Likely benign

CFH:Kompleman faktör H; CFI:Kompleman faktör I; CFHR:Kompleman faktör H ilişkili protein; VUS:Önemi belirsiz varyant

4.5. Prognoz

Hastaların tanı sonrası izlem süresi ortalama 3,79 yıldır (IQR:1,41-7,89). Klinik izlemde yoğun bakım ihtiyacı olan 16 hasta (%33,3) olup yoğun bakımda kaldıkları gün sayısının ortanca değeri 6,50 (IQR:3,0-18,0) dır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan izlem sürecinde 3 hasta (%6,3) exitus olmuştur. Exitus sebepleri arasında solunum sıkıntısı ve kardiyak yetmezlik yer almaktadır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 48 hastanın 27'si kız (%56,2) ve 21'i (%43,8) erkek hastalardan oluşmaktaydı, ayrıca ortanca başvuru yaşı 1,86 yıl idi. Geerdink ve ark. 2012 yılında yaptıkları 45 hastanın dahil edildiği çalışmada 10 hastanın ilk bir yaşta başvurduğu, 24 hastanın 1-7 yaş arasında ve 11 hastanın 7 yaşından sonra başvurduğu bulunmuştur (59). Véronique Fremeaux-Bacchi ve ark. 2013 yılında yaptığı 89 çocuk hasta olmak üzere 214 aHÜS hastasının dahil edildiği çalışmada pediatrik hasta grubunda hastalığın başlangıç yaşı ortalama 1,5 yıl idi (141). Çalışmamızda hastalığın prodromal süresi 4,0 (IQR: 2,0-5,0) gün olarak bulundu. Ninchoji ve ark. 2017 yılında yayınladığı bir çalışmada ise tipik HÜS için prodromal süre ortalama 5 gün olarak raporlanmıştır (142).

Çalışmamızda hastaların 14'ünün (%29,2) annesi ile babası arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Ayrıca hastaların 1'inin (%2,1) kız kardeşi de HÜS tanısı ile izlenmekteydi. Yedi hastanın (%14,6) ailesinde böbrek hastalığı tanısı ile izlenen birey vardı. Gianluigi Ardissino ve ark. yaptığı 2021 yılında yayınlanan kompleman ilişkili genlerde mutasyon taşıyan hastaların aile üyeleri arasında aHÜS riskini belirlemeye yönelik çalışmada aynı kompleman yol gen mutasyonuna sahip ≥ 1 aile üyesine sahip 71 hastanın 311 aile üyesi taranmış olup aHÜS ile ilişkili gende mutasyon bulunan 186 aile üyesi bulunmuştur. Bunların 28'inde aHÜS gelişmiştir. 186 hastanın 63'ü anne veya babası, 59'u kardeşi, 35'i çocukları, 26'sı diğer dereceden akrabaları oluşturmaktaymış (143).

Bu çalışmada hastaların 42'sinde (%87,5) enfeksiyonu düşündürcek semptom mevcuttu. İshal, kusma, karın ağrısı gibi AGE bulguları ile başvuran 36 hasta (%75,0); burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük gibi üst solunum yolu semptomlarıyla başvuran 14 hasta (%30) mevcuttu. Ayrıca 1 hasta (%2) solunum sistemi muayenesinde patolojik bulgu saptanması nedeni ile pnömoni ön tanısı ile izleme alınmıştır. Véronique Fremeaux-Bacchi ve ark. 2013 yılında yaptığı 89 pediatrik aHÜS hastasının dahil edildiği çalışmada 42 hastada tetikleyici faktör olduğu bunların 35'inde ishal, 7'sinde ise solunum yolu enfeksiyon bulgusu olduğu gösterilmiştir (141). Noris ve ark. yaptığı 2010 yılında yayınlanan 273 aHÜS hastasının dahil edildiği çalışmada hastaların yaklaşık %70'inde tetikleyici

sebepler bulunmuş olup; ishal ve/veya gastroenterit ve üst solunum yolu enfeksiyonları sık tetikleyiciler olarak bulunmuştur (60).

Bizim çalışmamızda başvuru anında oligüri %85,4 (n:41) hastada, ödem %83,3 hastada ve HT %64,6 (n:31) hastada mevcuttu. İlk başvurusu sırasında hematürisi olan 28 hasta (%58,3) vardı. Hastaların %79,2'sinde (n:38) GİS ilgilendiren bulgular vardı. Bu bulgular arasında kanama, kanlı ishal, abdominal distansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve pankreas enzimlerinde yükseklik sayılabilir. Ayrıca hastaların 14'ünde (%29,2) SSS tutulumunu düşündürecek bulgu mevcuttu. Fidan ve ark. yaptığı 2017 yılına ait çalışmaya 'Ulusal aHÜS Kayıt Sistemi'nden böbrek dışı belirtileri olan 70 çocuk dahil edilmiş. En sık görülen ekstrarenal bulgu nörolojik sistem tutulumu [n:46 (%27,2)], bunu GİS [n: 20 (%11,8)], kardiyovasküler [n:12 (%7)] ve solunum [n:12 (%7)] sistemi bulguları izlemiştir. Aynı çalışmada 70 hastanın 22'si anüri ve 31'i oligüri ile başvurmuştur (88). Espitaleta ve ark. yaptığı 2024 yılına ait Kolombiya'da aHÜS kriterlerini karşılayan 27 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada HT 24/27 hastada (%88) mevcutmuş. aHÜS gelişimi öncesi saptanan enfeksiyon hastalıkları sıklık sırasına göre AGE (%52), üst solunum yolu enfeksiyonu (%19) ve idrar yolu enfeksiyonu (%15) imiş. İzlemde hastaların tamamında böbrek dışı tutulum görülmüş. On dokuz hastada (%70) ≥ 2 böbrek dışı bulgu ve 27 hastanın 5'inde (%18) ≥ 4 böbrek dışı bulgu varmış. Akciğer tutulumu (18/27, %67) ana böbrek dışı bulgu olarak bulunmuş. On iki vakaya (%44) nörolojik bulgular (bilinç değişikliği veya koma, nöbetler ve fokal nörolojik defisit), 9'una (%33) KVS bulguları eşlik etmekteymiş. Böbrek tutulumu 1 ila 7 yaş grubunda daha şiddetli ve tüm hastaların ilk aHÜS atağında HD ihtiyacı olmuş (144).

Hastaların ilk başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları ele alındığında bu çalışmada ortalama BUN değerinin $61,75 \pm 29,81$ mg/dL, ortanca serum kreatinin değerinin 2,05 (IQR:1,52-3,96) mg/dL ve ortanca GFR değerinin 51,0 (IQR: 25,25- 69,25) ml/dak/1.73m² olduğu görüldü. Ayrıca ortalama Hb düzeyi $8,10 \pm 1,50$ g/dL, ortanca plt sayısı 66 500 (IQR: 35 000- 94 000) /mm³ idi. Tanı sırasında saptanan en düşük Hb düzeyi 3,90 g/dL iken en düşük plt sayısı 10 000 /mm³ idi. Hastaların başvuru sırasındaki ortanca LDH düzeyi 1773,0 (IQR:1274-

2591) U/L dir. Retikülosit sayısı 39 hastada değerlendirildi ve 24'ünde (%61,5) artmış bulundu. C3 düzeyi 25 hastada (%52,1) düşük saptandı, en düşük C3 düzeyi 0.1 g/L idi. Espitaleta ve ark. yaptığı 2024 yılında yayınlanan çalışmada hastaların başvuru anındaki ortalama Hb (g/dl) 5,8 (3,7-9,2), plt değeri ($10^9/l$) 57,7 (30-135), ortalama LDH değeri (U/l) 1796 (350-3510), ortalama kreatinin değeri (mg/dl) 3 (0,5-8,2) bulunmuştur. Serum C3 düzeyi < 80 mg/dl olan hasta sayısı 14/27, serum C4 düzeyi <15 mg/dl olan hasta sayısı ise 7/27 olarak bulunmuştur (144). Fremeaux-Bacchi ve ark. yaptığı 2013 yılına ait bir çalışmada 81 hastanın 12'sinde başvuru anında plt değeri > $150 \times 10^9/l$, 9'unda $100-150 \times 10^9/l$, 26'sında $50-99 \times 10^9/l$, 34'ünde < $50 \times 10^9/l$ olduğu gösterilmiştir (141). Jenssen ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada hastaların tanı anındaki Hb değeri (median, g/dl) 6,7 (6,2-7,2), Hb minimum değeri (median, g/dl) 6,0 (85,9-6,2), kreatinin en yüksek değeri <1 yaş (median, $\mu\text{mol/L}$) 97 (67-126) ; >1 yaş ise 228 (124-307) bulunmuştur. LDH (median, U/L) değeri 3090 (2441-5931), plt değeri minimum değer (median, $10^9/L$) 24 (19-55) bulunmuştur. CRP, maksimum değeri (median, mg/L) 29 (15-161) , sodyum (ortanca, $\mu\text{mol/L}$) değeri 135 (130–135) bulunmuştur (145). Micheletti ve ark. çalışmasında ise aHÜS'lerde Hb değeri $7,1 \pm 1,5$ g/dl, plt $55,8 \pm 39,4 \times 10^3 /\text{mm}^3$, LDH $4,975 \pm 2,364$ U/l , kreatinin değerinin $2,3 \pm 2,1$ mg/dl olarak bulunmuştur (146).

En sık değişim gözlenen gen kompleman faktör H (% 53). Diğer genetik mutasyonlar sıklık sırasına göre CFB (%14), CFI (%8) dir. Fremeaux-Bacchi ve ark. yaptığı çalışmada 89 hastanın 30'unda genetik mutasyon saptanmamış, 59 hastada ise kompleman ilişkili hastalık bulunmuştur. Sıklıkları CFH (%21,3); bunların %4,4'ü homozigot, %16,8'i heterozigot mutasyondur (147). Sellier-Leclerc ve ark. yaptığı çalışmada 46 aHÜS hastasından 10 (%22)'unda CFH mutasyonu, 6 (%13)'sında CFI mutasyonu, 1 (%2)'inde CFH ve CFI mutasyonu ve 7 (%15)'sinde MCP mutasyonu varmış. Yirmi iki (%48) çocukta genetik anomali saptanmamıştır (68). Çalışmamızda kompleman faktör H geninde en sık gözlenen değişim p. His402Tyr değişimi olup; 5 hastada homozigot ve 11 hastada heterozigot kalıtılıyordu. İkinci sıklıkta en değişimin gözleendiği gen kompleman faktör B idi. Çalışma popülasyonumuzda kompleman faktör B geninde 3 farklı değişim olduğu gözleendi. Sıklık sırasına göre bu değişimler

p.Glu566Ala, p.Arg32Trp ve p.Leu9His idi. Geerdink ve ark. yaptığı 2012 yılında yayınlanan aHÜS tanılı 45 pediatrik hastanın 17'sinde CFH , CFI , MCP , CFB ve C3 genlerinde bulunan mutasyonların özellikleri şu şekildedir: Faktör H geninin Exon 23 c.3572C > T p.Ser1191Leu mutasyonu olan 3 hasta, Exon 23 c.3628C > T p.Arg1210Cys 1 hasta, Exon 9 c.1198C > A p.Gln400Lys 1 hasta olduğu gösterilmiş. CFB geninde 2 hastada c.967A > G p.Lys323Glu bulunmaktaymış (59).

Çalışmada değerlendirilen hastaların 2'si hariç tamamına (%95,8) TDP infüzyonu verildi. ES verilen hasta sayısı 40 (%83,3), trombosit verilen hasta sayısı 10 (%23,3) idi. Hastaların %41,7'sine plazma değişimi yapıldı. Tanı ile plazma değişimi arasında geçen süre ortanca 1 gün (IQR:1,0-3,5) iken ortalama $6,35 \pm 3,69$ seans plazma değişimi yapılmıştı. İzlemde hastaların 33'ünde (%68,7) renal replasman tedavisine ihtiyaç duyuldu. Bu hastaların 25'ine (%75,8) HD, 8'ine (%24,2) PD uygulanmıştı. Tanı anıyla ilk diyaliz uygulanma zamanı arası süre 1 (IQR 0-4) gündür. Sekiz hastada (%16,6) böbrek fonksiyonlarında düzelme gözlenmedi, bu hastalardan 7'sine izlemde böbrek nakli uygulandı. Jenssen ve ark. yaptığı 2016 yılına ait çalışmasında 9 aHÜS hastasından 3 hastaya diyaliz yapılmıştır, bunlardan biri PD, 2'si HD'dir. Diyaliz süresi median değeri 12 gün bulunmuştur. Bir hastaya plazmaferez yapılmış, 9 hastaya eritrosit transfüzyonu yapılmış, 3 hastaya trombosit transfüzyonu ve 4 hastaya TDP desteği verilmiştir. Hiçbir hastaya böbrek nakli yapılmamıştır (145). Espitaleta ve ark. yaptığı 2024 yılına ait çalışmada 27 hastanın 13'üne TDP verilmiş, 15'ine plazmaferez, 22'sine diyaliz yapılmıştır. 27 hastanın 20'sine eculizumab tedavisi uygulanmıştır (144). Leclerc ve ark. yaptığı 2007 yılında yayınlanan 46 hastanın dahil edildiği çalışmada, 22 hasta plazmaterapi (16'sı plazma infüzyonu, 4'ü plazma değişimi, 2'si hem plazma infüzyonu hem plazma değişimi) almış, çoğunlukla 7 ila 10 gün boyunca günlük olarak uygulanmıştır (68).

Çalışmamızda 48 hastanın 37'sine eculizumab tedavisi uygulandı, eculizumab uygulanan hastaların 24'ünde aHÜS ile ilişkili gende mutasyon bulunmaktaydı. En çok eculizumab alan hasta grubu Faktör H geninde mutasyonu olan hastalar oluşturmakta olup 19 kişidir. Greenbaum ve ark. yaptığı 2015 yılına ait çalışmada 27 hasta dahil edilmiş ve 22'si eculizumab ile tedavi edilmiştir. 11

hastada kompleman geninde mutasyon saptanmış olup 3 hastada MCP mutasyonu, 2 hastada CFH, 2 hastada CFI ve 2 hastada CFH otoantikoru görülmüştür. CFH geninde gözlenen mutasyonlar p.Ser1191Leu ve p.Val1197Ala; p.Ser1191Leu. idi (96).

İlk HÜS tanısı sırasında eculizumab tedavisi başlanan 7 hastanın (%18,9) izleminde eculizumab tedavisi sonlandırıldı. Bu hastalardan birisinde DGKE geninde birleşik heterozigot p.Gln143Ter (c.427C>T) ve p. Pro378Arg (c.1133C>G) mutasyon varlığı saptandı. Eculizumab tedavisi sonlandırılan ikinci hasta meningokok aşısı yapılmış olmasına rağmen meningokoksemi geçirdi; yakın izlem ile tedavisiz takip edilmektedir. Üçüncü hasta dış merkezden geç başvuru ile gelen ve eculizumab tedavisi altında böbrek fonksiyonlarında düzelme olmayan, izlemde böbrek yetmezliği nedeni ile kaybedilen bir hastaydı. Kalan 4 hastadan ikisinde başvuru yakınmaları sırasında AGE bulgularının olması, akrabalık öyküsü olmaması, ailede HÜS tanılı birey olmaması nedeni ile STEC ilişkili HÜS lehine yorumlandı ve ilk 3 dozdan sonra devam edilmedi. İki hastada ise izlemde aile ve hekim görüşmeleri sırasında ilaca bağlı yan etkilerden oluşan kaygılar nedeni ile sonlandırıldı. Cullian ve ark. yaptığı bir vaka raporunda 30 aylık eculizumab tedavi sonrasında menenjit geliştiği gösterilmiştir (148).

Eculizumab tedavisi altında yanıt alınan ve izleme devam edilen hastalardan 22'sinde (%59,4) izlemde doz aralığı uzatıldı. Eculizumab tedavi aralığı uzatılan hastaların ortalama tanı yaşı 2,04 (0,96-5,35) yıl ve %45,5'i erkekti. Ayrıca bu hastalardan 4'ü böbrek nakli sonrası eculizumab tedavi almaktaydı. Tedavi başlangıcı ile ilk doz aralığı değişimi arasında geçen süre ortalama 12,2 (IQ: 5,0-20,7) aydı. Ardissino ve ark. yaptığı 2018 yılında yayınlanan çalışmada 13'ü çocuk olmak üzere 38 aHÜS hastası dahil edilmiş ve hastalar median 2,6 ay (aralığı 0,4-24,6) boyunca eculizumab standart programıyla tedavi edilmiş. TMA remisyonu elde edildikten sonra, eculizumab dozları arasındaki aralık, tamamlayıcı fonksiyona göre uzatılmış ve hedef CCP (global kompleman yolu) aktivitesi < %30 kabul edilmiş. Bu yaklaşımla, 22 hasta düzenli olarak her 28 günde bir ve 16 hasta ise her 21 günde bir eculizumab infüzyonu almış. Gözlem süresi boyunca hastaların hiçbirisi nüksetmemiş (149). Cugno ve ark. yaptığı 2014 yılına ait 18 hastanın dahil edildiği çalışmada eculizumab dozu kademeli olarak 4

hafta aralıklara çıkartılmış olup hiçbir hastada nüks gelişmemiştir (150). Sheerin ve ark. 2016 yılında İngiltere’de yaptıkları çalışmada eculizumab ile tedavi edilen 15’i çocuk 43 aHÜS hastası değerlendirilmiş; izlemde eculizumab 14 hastada kesilmiş, 5’i böbrek fonksiyonları düzelmemiş hastalarmış. 14 hastanın 3’ünde tekrarlayan hastalık nedeniyle eculizumab tedavisine yeniden başlanması gerekmiştir (98). Fakhouri ve ark. yaptığı çalışmada eculizumab ile tedavi edilen 108 hasta arasında, 38 hastanın (9 çocuk ve 29 yetişkin) eculizumab tedavisi sonlandırılmıştır (ortanca tedavi süresi 17,5 ay). Ayrıca 21 hasta (%55) yeni veya nadir tamamlayıcı gen varyantları taşıyormuş. 22 aylık ortalama takipten sonra, 12 hastada (%31) aHÜS nüksü yaşanmıştır (92). Bouwmeester ve ark. yaptığı 2023 yılına ait çalışmada 7 aHÜS çocuk hastanın 6’sında eculizumab birinci basamak tedavi olarak başlatılmış. Bir çocukta, eculizumab beklenirken 1 seans plazma tedavisi uygulanmıştır. Eculizumab, tüm hastalarda ortanca 13,6 (2,1-43,9) hafta sonra kesilmiş. Eculizumab kesildiğinde, TMA tüm hastalarda remisyondaymış. Böbrek fonksiyonu 18 hastada iyileşmiş, ancak sadece 10 hastada (4 yetişkin ve 6 çocuk) tam iyileşme (normale veya başlangıç eGFR'sine) kaydedilmiş ve tam iyileşmeye kadar geçen medyan süre 27,5 gün bulunmuştur (6-67). Relaps 1 çocuk hastada görülmüş olup eculizumab kesildikten 53,6 hafta sonra meydana gelmiştir (151).

Brocklebank ve ark. 2023 yılında yayınladığı çalışmada, 192’si kompleman ile ilişkili HÜS olan 243 hasta eculizumab ile tedavi edilmiştir. 5 yıllık diyalizsiz kümülatif tahmini sağkalım, mutasyonu olan ve eculizumab ile tedavi edilen grupta %85,5 imiş. Tedavi edilen grupta eculizumab'a başlayan 243 kişiden 145’inde çalışma sürecinde ilaç bırakılmış. Hasta veya klinisyen tercihi veya klinik bir nedenden dolayı eculizumab’ı kesilen kompleman ilişkili HÜS tanılı 49 kişi için nüks oranı hesaplanmış. Bu grupta eculizumab’ın kesilmesine kadar geçen medyan süre 165 gün bulunmuş. Patojenik mutasyonu olanlarda eculizumab kesimi sonrası nüks oranı 9,5 kişi /yıl, VUS olanlarda nüks oranı 10,8 kişi/yıl imiş (152).

Klinik izlemde yoğun bakım ihtiyacı olan 16 hasta (%33,3) olup yoğun bakımda kaldıkları gün sayısının ortanca değeri 6,50 (IQR:3,0-18,0) dır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan izlem sürecinde 3 hasta (%6,3) exitus

olmuştur. Espitaleta ve ark. yaptığı 2024 yılına ait çalışmada 27 hastanın 10'unda son dönem böbrek yetmezliğine ilerlerken 5'i exitus olmuştur (144).



6. SONUÇLAR

Çalışmamıza kliniğimizde aHÜS tanısı ile takip edilen 48 hastayı dâhil ettik. Hastaların dosyalarını geriye dönük inceledik. Sonuçlarımız şöyleydi;

1. Çalışmaya katılan 48 hastanın 27'si (%56,2) kız, 21'i (%43,8) erkekti.
2. Hastaların ortanca tanı yaşı 1,86 (IQR: 1,03-4,29) yılıdır .
En küçük başvuru yaşı 54 günlükken en yüksek başvuru yaşı 16 yaş 9 aylıktı.
3. Hastaların tanı sonrası izlem süresi ortanca 3,79 (IQR: 1,41-7,89) yılıdır.
4. Tüm hastaların prodromal süresi ortanca 4,0 (IQR: 2,0-5,0) gündü.
5. Çalışmaya katılan hastalardan izlem süresinde 3 hasta (%6,3) exitus olmuştur.
Exitus sebepleri arasında solunum sıkıntısı, kardiyak yetmezlik yer almaktadır.
6. Hastaların 14'ünde (%29,2) akraba evliliği olup tamamı 1. derece kuzen evliliği idi. Hastaların 1'inde (%2,1) kız kardeşinde aHÜS tanısı mevcut.
7 hastanın (%14,6) ailesinde böbrek hastalığı olan birey mevcuttu.
7. HÜS tanısı öncesinde hastaların 42'sinde (%87,5) enfeksiyon bulgusu mevcut.
Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük gibi üst solunum yolu semptomlarıyla başvuran 14 hasta (%30) idi. İshal, kusma, karın ağrısı gibi AGE ile başvuran 36 hasta (%75,0), pnömoniyle başvuran 1 hasta (%2) vardı.
Pnömoniyle izlenen hasta covid pnömonisiyle izlenmiş olup hiçbirinde *S.pneumoniae* etken olarak üretilenmemiştir.
8. Hastaların 38'i (%79,2) GİS bulgusu ve 14'ü (%29,2) SSS bulgularıyla başvurdu.
9. Hastaların tanı anında ve klinik seyrinde %83,3'ünde ödem, %64,6'sında HT, %85,4'ünde oligüri mevcuttu.
10. İlk başvurusunda hematürisi olan 28 hasta (%58,3) vardı.
11. Hastaların başvuru anındaki değerleri incelendiğinde BUN değerinin $61,75 \pm 29,81$ mg/dL, ortanca serum kreatinin değerinin 2,05 (IQR:1,52-3,96) mg/dL olduğu görülmüştür. Schwartz formülü ile hesaplanan GFR değerlerine bakıldığında ortanca değeri 51,0 (IQR: 25,25-69,25) ml/dak/1.73 m² olduğu bulunmuştur.

12. Bakılan diğer laboratuvar değerlerinde Hb değerinin ortalama değeri $8,10 \pm 1,50$ g/dL idi. Trombosit sayısının ortanca değeri 66 500 (IQR:35 000-94 000)/mm³, MCV değeri $76,6 \pm 7,61$ fL, MPV değeri $7,26 \pm 3,15$ fL olarak bulunmuştur.
13. Hastaların LDH ortanca değeri 1773,0 (IQR:1274-2591) U/L, retikülosit değeri 24 hastada (%50,0) artmış, C3 değeri 25 hastada (%52,1) azalmıştır.
14. Hastaların serum elektrolit değerlerine bakıldığında sodyum değeri $133,73 \pm 6,02$ mEq/L, potasyum değeri $4,53 \pm 0,78$ mEq/L olarak bulunmuş. ALT ortanca değeri 35,50 (20,50-121,0) U/L iken AST ortanca değeri 79,50 (57,0-157,50) U/L dir. CRP ortanca değeri 11,95 mg/L olup (0-5) hafif artmıştır (IQR: 4,77-31,32).
15. HÜS tanısı alan ve genetik inceleme yapılan hastaların 35'inde (%72,9) bir veya birden fazla gende değişim saptandı. En sık değişim gösteren gen CFH (%53)'dir. Diğer gen değişim sıralaması CFB (%14), CFI (%8)'dir.
16. Genetik değişimi olmayan hastaların laboratuvar değerleri yaş ($2,90 \pm 3,44$)/yıl, Hb $8,38 \pm 1,97$ g/dl, plt değeri 52,500 (IQR: 20,000-103,000) /mm³, kreatinin değeri $2,22 \pm 0,91$ mg/dL, LDH 2191 (395-7742) U/L, C3 değeri $0,76 \pm 0,28$ 'dir. Genetik değişimi olan hastalarda yaş ($3,46 \pm 3,74$)/yıl , Hb değeri $7,89 \pm 1,55$ g/dl, plt 63,000 (IQR:10,000-) /mm³, kreatinin değeri $3,31 \pm 2,21$ mg/dL, LDH değeri 1755 (IQR: 262-4490), C3 değeri $0,91 \pm 0,33$ 'tür.
17. CFH geninde en sık gözlenen değişim p. His402Tyr değişimi olup; 5 hastada homozigot ve 11 hastada heterozigot kalıtılıyordu. CFH'de gözlenen diğer değişimler sıklık sırasına göre p.Glu936Asp, p.Val62Ile ve p.Asn1050Tyr idi.
18. Çalışmada değerlendirilen hastaların 2'si hariç tamamına (%95,8) TDP infüzyonu yapıldı. ES verilen hasta sayısı 40 (%83,3), plt verilen hasta sayısı 10 (%23,3) tür.
19. Hastaların %41,7'sine plazma değişimi yapıldı. Tanı ile plazma değişimi arasında geçen süre ortanca 1 gün (IQR: 1,0-3,5) iken ortalama $6,35 \pm 3,69$ seans plazma değişimi yapıldı.
20. Plazma değişimi yapılan hastalar ile yapılmayan hastaların tanı yaşı, başvuru Hb, trombosit ve LDH değerleri arasında fark yoktu.

21. Hastaların 37'sine (%77,1) eculizumab tedavisi verilmiştir. Tanı sonrası eculizumab uygulama zamanı ortanca değeri 6 gündür (IQR:5,0-8,0).
22. AGE sıklığı eculizumab kullanmayan hastaların tamamında mevcut iken bu oran eculizumab alan hastalarda %67,6 (p:0,031)dir. Ayrıca eculizumab kullanan hastalarda oligüri sıklığı daha fazlaydı (p:0,021).
23. Eculizumab tedavisi verilen 37 hastanın izlemde 24'ünde kompleman ile ilişkili genetik değişim olduğu gözlemlendi. Eculizumab uygulanmayan 11 hastanın 8'inde genetik değişim olduğu gözlemlendi.
24. Hastaların 33'üne (%68,8) diyaliz yapılmış olup bu hastaların 25'ine (%75,8) HD, 8'ine (%24,2) PD uygulanmıştır. Tanı anıyla ilk diyaliz uygulanma zamanı arası süre 1 gündür (IQR:0-4). Böbrek fonksiyonu takipte düzelen ve diyaliz ihtiyacı kalmayan 25 hastanın ortanca diyaliz seans sayısı 6.0 (IQR: 2,0-18,0) idi. Sekiz hastada (%16,6) böbrek fonksiyonlarında düzelme gözlenmedi ve bu hastalardan 7'sine izlemde böbrek nakli uygulandı.
25. İlk HÜS tanısı sırasında eculizumab tedavisi başlanan 7 hastanın (%18,9) izleminde eculizumab tedavisi sonlandırıldı. Bu hastalardan birisinde DGKE geninde birleşik heterozigot mutasyon varlığı saptandı.
26. Eculizumab tedavisi altında yanıt alınan ve izleme devam edilen hastalardan 22'sinde (%59,4) izlemde doz aralığı uzatıldı. Eculizumab tedavi aralığı uzatılan hastaların ortanca tanı yaşı 2,04 (0,96-5,35) /yıl ve %45,5'i erkekti. Ayrıca bu hastalardan 4'ü böbrek nakli sonrası eculizumab tedavi almaktaydı. Tedavi başlangıcı ile ilk doz aralığı değişimi arasında geçen süre ortanca 12,2 (IQR 5,0-20,7) aydı.
27. Eculizumab önerilen dozda devam eden 8 hasta mevcuttu. 8 hastanın 3'ü böbrek nakli sonrası eculizumab tedavisi almaktaydı. Önerilen dozda eculizumaba devam edilen hastaların 4'ünün genetik analizinde herhangi bir değişim gözlenmedi. 8 hastanın hiçbirinde relaps gözlenmedi.
28. Klinik izlemde yoğun bakım ihtiyacı olan 16 hasta (%33,3) olup yoğun bakımda kaldıkları gün sayısının ortanca değeri 6,50 (IQR:3,0-18,0)dır.

7. ÖZET

Bu çalışmada, HÜS tanısı alan çocuk hastalarda saptanan kompleman yolağı ile ilişkili genetik mutasyonların belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, mutasyon varlığı olan ve olmayan hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması, genetik mutasyon tipinin hastalık progresyonu ve renal sağkalım üzerindeki etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji kliniğinde 18 yaşından önce HÜS tanısı alan ve düzenli izlenen; kompleman mutasyonları açısından genetik analiz yapılan hastalar dahil edildi. HÜS tanısı olan 48 hastanın dosyaları geriye dönük tarandı. Hasta dosyaları taranarak; cinsiyet, şikayetlerin başlama yaşı, şikayetlerin başlama zamanı başvuru anındaki laboratuvar bulguları, klinik seyir, komorbid hastalık varlığı, soygeçmiş özellikleri, semptom öncesi eşlik eden enfeksiyon durumu, kan transfüzyon durumu (ES, TDT, PLT), diyaliz ve plazmaferez uygulanma durumu, eculizumab alıp/almadığı, eculizumab uygulanma aralığı ve değişim aralığı, değişim anındaki laboratuvar değerleri, genetik mutasyon varlığı ve transplantasyon durumları, son kontroldeki laboratuvar değerleri kaydedildi.

Çalışmaya katılan 48 hastanın 27'si (%56,2) kız, 21'i (%43,8) i erkekti. Kliniğimize başvuru yaşı ortalanca değeri 1,86 (IQR: 1,03-4,29) yıldır. Hastaların tanı sonrası izlem süresi ortalanca 3,79 yıl (IQR:1,41-7,89), tüm hastaların prodromal süresi ortalanca değeri 4 gündür (IQR: 2-5). HÜS tanısı öncesinde hastaların 42'sinde (%87,5) enfeksiyon bulgusu mevcut. Hastaların en sık başvuru şikâyetlerine bakıldığında 41'i oligüri (%85,4), 38'i (%79,2) GİS tutulumu ve 14'ü (%29,2) SSS bulgularıyla başvurdu. HÜS tanısı alan ve genetik inceleme yapılan hastaların 35'inde (%72,9) bir veya birden fazla gende değişim saptandı. En sık değişim gösteren gen CFH (%53)'dür. Diğer gen değişim sıralaması CFB (%14), CFI (%8)'dir. Çalışmada değerlendirilen hastaların 2'si hariç tamamına (%95,8) TDP infüzyonu yapıldı. ES verilen hasta sayısı 40 (%83,3), plt verilen hasta sayısı 10 (%23,3) tür. Plazma değişimi yapılan hastalar ile yapılmayan hastaların tanı yaşı, başvuru Hb, trombosit ve LDH değerleri arasında fark yoktu. Hastaların 37'sine (%77,1) eculizumab tedavisi verilmiştir. Tanı sonrası eculizumab uygulama zamanı ortalanca değeri 6 gündür (IQR:5,0-8,0). Eculizumab

tedavisi verilen 37 hastanın izlemde 24'ünde kompleman ile ilişkili genetik değişim olduğu gözlemlendi. Eculizumab uygulanmayan 11 hastanın 8'inde genetik değişim olduğu gözlemlendi. Hastaların 33'üne (%68,8) diyaliz yapılmış olup bu hastaların 25'ine (%75,8) HD, 8'ine (%24,2) PD uygulanmıştır. Sekiz hastada (%16,6) böbrek fonksiyonlarında düzelme gözlenmedi ve bu hastalardan 7'sine izlemde böbrek nakli uygulandı. İlk HÜS tanısı sırasında eculizumab tedavisi başlanan 7 hastanın (%18,9) izleminde eculizumab tedavisi sonlandırıldı. Bu hastalardan birisinde DGKE geninde birleşik heterozigot mutasyon varlığı saptandı. Eculizumab tedavisi altında yanıt alınan ve izleme devam edilen hastalardan 22'sinde (%59,4) izlemde doz aralığı uzatıldı. Eculizumab tedavi aralığı uzatılan hastaların ortalama tanı yaşı 2,04 (0,96-5,35) /yıl ve %45,5'i erkekti. Ayrıca bu hastalardan 4'ü böbrek nakli sonrası eculizumab tedavi almaktaydı. Tedavi başlangıcı ile ilk doz aralığı değişimi arasında geçen süre ortalama 12,2 (IQR:5,0-20,7) aydı. Eculizumab önerilen dozda devam eden 8 hasta mevcuttu. 8 hastanın 3'ü böbrek nakli sonrası eculizumab tedavisi almaktaydı. Önerilen dozda eculizumaba devam edilen hastaların 4'ünün genetik analizinde herhangi bir değişim gözlenmedi. 8 hastanın hiçbirinde relaps gözlenmedi. Klinik izlemde yoğun bakım ihtiyacı olan 16 hasta (%33,3) olup çalışmaya katılan hastalardan izlem süresinde 3 hasta (%6,3) exitus olmuştur. Exitus sebepleri arasında solunum sıkıntısı, kardiyak yetmezlik yer almaktadır.

Hemolitik üremik sendrom çocukluk yaş grubunda sık görülen trombotik mikroanjiyopatidir. Başvuru anındaki laboratuvar bulguları ve kompleman genlerinde saptanan mutasyon varlığı hastalığın seyri açısından yol gösterici olabilir. Tanı anında saptanan serum kreatinin değeri genetik değişimi olan hasta grubunda olmayanlara göre daha yüksek saptandı ($3,31 \pm 2,21$ vs $2,22 \pm 0,9$, $p=0.0099$). Bununla birlikte ortalama C3 düzeyi, C3 düzeyi düşük hasta oranı ve LDH düzeyleri iki grup arasında benzerdi. Eculizumab tedavisinin aHÜS vakalarında etkin olduğu görülmüştür. Plazma değişim yapılan hastalar ile yapılmayan hastaların tanı yaşı, başvuru Hb, trombosit ve LDH değerleri arasında fark bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: hemolitik üremik sendrom, pediyatrik nefroloji, akut böbrek yetmezliği, kompleman gen mutasyonu



8. ABSTRACT

This study aims to identify genetic mutations associated with the complement pathway in pediatric patients diagnosed with Hemolytic Uremic Syndrome (HUS). Furthermore, it seeks to compare the clinical, laboratory, and treatment characteristics of patients with and without mutations, and to investigate the impact of the type of genetic mutation on disease progression and renal survival.

This study included patients diagnosed with Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) before the age of 18 and regularly followed at the Pediatric Nephrology Clinic of Akdeniz University School of Medicine, who underwent genetic analysis for complement mutations. The medical records of 48 patients diagnosed with HUS were retrospectively reviewed. The following data were collected from the patient files: gender, age at onset of symptoms, time of symptom onset, laboratory findings at the time of presentation, clinical course, presence of comorbid conditions, family history, history of infections prior to symptom onset, blood transfusion status (e.g. ES, TDT, PLT), dialysis and plasmapheresis treatment status, use of eculizumab, the frequency and intervals of eculizumab administration, laboratory values at the time of treatment, presence of genetic mutations, transplantation status, and laboratory values at the most recent follow-up.

Of the 48 patients included in the study, 27 (56.2%) were female and 21 (43.8%) were male. The median age at presentation to our clinic was 1.86 years (IQR: 1.03-4.29). The average follow-up duration after diagnosis was 3.79 years (IQR: 1.41-7.89), and the median prodromal period for all patients was 4 days (IQR: 2-5). Prior to the diagnosis of HUS, 42 patients (87.5%) had infection-related symptoms. The most common presenting complaints were oliguria in 41 patients (85.4%), gastrointestinal system involvement in 38 patients (79.2%), and central nervous system symptoms in 14 patients (29.2%). Among the patients diagnosed with HUS and subjected to genetic analysis, 35 (72.9%) had one or more genetic mutations. The most frequently mutated gene was CFH (53%), followed by CFB (14%) and CFI (8%). With the exception of two patients, all the

patients (95.8%) received TDP infusion. Forty patients (83.3%) received ES, and 10 patients (23.3%) received platelet transfusions. There was no significant difference between patients who underwent plasma exchange and those who did not in terms of age at diagnosis, hemoglobin, platelet, and LDH values at presentation. Thirty-seven patients (77.1%) were treated with eculizumab. The median time to initiate eculizumab treatment after diagnosis was 6 days (IQR: 5.0-8.0). Among the 37 patients who received eculizumab, complement-related genetic mutations were observed in 24 patients during follow-up. In the 11 patients who did not receive eculizumab, genetic mutations were observed in 8. Dialysis was performed in 33 patients (68.8%), with 25 (75.8%) receiving hemodialysis and 8 (24.2%) receiving peritoneal dialysis. In 8 patients (16.6%), no improvement in renal function was observed, and 7 of these patients underwent kidney transplantation during follow-up. Among the 7 patients (18.9 %) who started eculizumab treatment at the time of initial HUS diagnosis, eculizumab treatment was discontinued during follow-up. One of these patients had a compound heterozygous mutation in the DGKE gene. In patients who responded to eculizumab and continued to be monitored, the dosing interval was extended in 22 patients (59.4%). The median age at diagnosis for these patients was 2.04 years (IQR: 0.96-5.35), and 45.5% were male. Additionally, 4 of these patients were receiving eculizumab treatment after kidney transplantation. The median time between the initiation of treatment and the first dose interval change was 12.2 months (IQR: 5.0-20.7). There were 8 patients who continued eculizumab at the recommended dose. Of these 8 patients, 3 were receiving eculizumab treatment after kidney transplantation. No genetic mutations were observed in the genetic analysis of 4 patients who continued eculizumab at the recommended dose. None of the 8 patients experienced a relapse. Sixteen patients (33.3%) required intensive care during clinical follow-up, and 3 patients (6.3%) died during the follow-up period. Causes of death included respiratory distress and cardiac failure.

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) is a common thrombotic microangiopathy in the pediatric age group. The laboratory findings at the time of presentation and the presence of mutations in complement genes may be indicative of the disease course. At the time of diagnosis, the serum creatinine

levels were higher in the patient group with genetic mutations compared to those without (3.31 ± 2.21 vs 2.22 ± 0.9 , $p = 0.0099$). However, the average C3 levels, the proportion of patients with low C3 levels, and the LDH levels were similar between the two groups. Eculizumab treatment has been shown to be effective in cases of atypical HUS. No significant differences were found between patients who underwent plasma exchange and those who did not regarding age at diagnosis, hemoglobin, platelet, and LDH values at presentation.

Keywords: hemolytic uremic syndrome, pediatric nephrology, acute kidney failure, complement gene mutation.



9. KAYNAKLAR

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681-96.
2. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatri Ars*. 2015;50(2):73-82.
3. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9464):1073-86.
4. Ylinen E, Salmenlinna S, Halkilahti J, Jahnukainen T, Korhonen L, Virkkala T, et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(9):1749-59.
5. 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):560-4.
6. 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):650-3.
7. Alconcher LF, Balestracci A, Coccia PA, Suarez ADC, Ramírez FB, Monteverde ML, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in Argentina: update of serotypes and genotypes and their relationship with severity of the disease. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(9):2811-7.
8. Rivas M, Pichel M, Colonna M, Casanella AL, Alconcher LF, Galavotti J, et al. Surveillance of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* associated bloody diarrhea in Argentina. *bioRxiv*. 2021:2021.01.07.425824.
9. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, Barrett TJ, Bibb WF, Green JH, Wells JG. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis*. 2001;183(7):1063-70.
10. Mody RK, Luna-Gierke RE, Jones TF, Comstock N, Hurd S, Scheftel J, et al. Infections in pediatric postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: factors associated with identifying shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(10):902-9.
11. Rivas M, Chinen I, Miliwebsky E, Masana M. Risk Factors for Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*-Associated Human Diseases. *Microbiol Spectr*. 2014;2(5).
12. 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):1349-53.
13. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S, King LA, Van Cauteren D, Lefevre S, et al. Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. *Euro Surveill*. 2019;24(8).

14. 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):114-6.
15. Tilden J, Jr., Young W, McNamara AM, Custer C, Boesel B, Lambert-Fair MA, et al. A new route of transmission for *Escherichia coli*: infection from dry fermented salami. *Am J Public Health*. 1996;86(8):1142-5.
16. Melton-Celsa AR. Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiol Spectr*. 2014;2(4):Ehec-0024-2013.
17. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1035-50.
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 (Paris)*. 2015;63(3):136-43.
19. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622-33.
20. 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):172-80.
21. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):658-69.
22. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M, de Valk H, King LA, Le Hello S, et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect*. 2018;48(3):167-74.
23. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol*. 2013;2(3):56-76.
24. McLaine PN, Rowe PC, Orrbine E. Experiences with HUS in Canada: what have we learned about childhood HUS in Canada? *Kidney Int Suppl*. 2009(112):S25-8.
25. Louise CB, Obrick TG. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: combined cytotoxic effects of shiga toxin and lipopolysaccharide (endotoxin) on human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun*. 1992;60(4):1536-43.
26. Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*. 1994;125(4):511-8.
27. de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V, Loirat C, Aigrain Y. Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr Surg*. 2007;17(5):328-34.
28. Rahman RC, Cobenas CJ, Drut R, Amoreo OR, Ruscasso JD, Spizzirri AP, et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):229-33.
29. Masumoto K, Nishimoto Y, Taguchi T, Tsutsumi Y, Kanemitsu S, Hara T, Suita S. Colonic stricture secondary to hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O-157. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(10):1496-9.
30. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harnabat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1218-28.

31. Sanders E, Brown CC, Blaszak RT, Crawford B, Prodhan P. Cardiac Manifestation among Children with Hemolytic Uremic Syndrome. *J Pediatr*. 2021;235:144-8.e4.
32. Rigamonti D, Simonetti GD. Direct cardiac involvement in childhood hemolytic-uremic syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2016;175(12):1927-31.
33. Abu-Arafeh I, Gray E, Youngson G, Auchterlonie I, Russell G. Myocarditis and haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 1995;72(1):46-7.
34. Birk PE, Chakrabarti S, Lacson AG, Ogborn MR. Cardiac tamponade as a terminal event in the hemolytic uremic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol*. 1994;8(6):754-5.
35. Mohammed J, Filler G, Price A, Sharma AP. Cardiac tamponade in diarrhoea-positive haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):679-81.
36. Andreoli S, Bergstein J. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and calcinosis after hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr*. 1987;110(5):816-7.
37. Nesmith JD, Ellis E. Childhood hemolytic uremic syndrome is associated with adolescent-onset diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(2):294-7.
38. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol*. 2008;23(10):1749-60.
39. 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.
40. Starr M, Bennett-Wood V, Bigham AK, de Koning-Ward TF, Bordun AM, Lightfoot D, et al. Hemolytic-uremic syndrome following urinary tract infection with enterohemorrhagic *Escherichia coli*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1998;27(2):310-5.
41. Powell HR, Rotenberg E, Williams AL, McCredie DA. Plasma renin activity in acute poststreptococcal glomerulonephritis and the haemolytic-uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 1974;49(10):802-7.
42. Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2018;103(3):285-91.
43. 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):3807-15.
44. Percheron L, Gramada R, Tellier S, Salomon R, Harambat J, Llanas B, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(8):1385-94.
45. Giordano P, Netti GS, Santangelo L, Castellano G, Carbone V, Torres DD, et al. A pediatric neurologic assessment score may drive the eculizumab-based treatment of *Escherichia coli*-related hemolytic uremic syndrome with neurological involvement. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):517-27.
46. Walsh PR, Johnson S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(9):1485-92.

47. Monet-Didailler C, Chevallier A, Godron-Dubrasquet A, Allard L, Delmas Y, Contin-Bordes C, et al. Outcome of children with Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome treated with eculizumab: a matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(12):2147-53.
48. Wildes DM, Harvey S, Costigan CS, Sweeney C, Twomey É, Awan A, Gorman KM. Eculizumab in STEC-HUS: a paradigm shift in the management of pediatric patients with neurological involvement. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(1):315-24.
49. Mody RK, Gu W, Griffin PM, Jones TF, Rounds J, Shiferaw B, et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr*. 2015;166(4):1022-9.
50. Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, Monteverde ML, Perez YGMG, Carlopio PM, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1791-8.
51. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1656-62.
52. Loos S, Aulbert W, Hoppe B, Ahlenstiel-Grunow T, Kranz B, Wahl C, et al. Intermediate Follow-up of Pediatric Patients With Hemolytic Uremic Syndrome During the 2011 Outbreak Caused by *E. coli* O104:H4. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1637-43.
53. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(11):2097-105.
54. Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Interleukin-8 and polymorphonuclear leukocyte activation in hemolytic uremic syndrome of childhood. *Kidney Int*. 1992;42(4):951-6.
55. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(8):1303-8.
56. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, Beaudoin L. Duration of prodromal phase and severity of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(1):213-9.
57. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(1):41-57.
58. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2010;148(1):37-47.
59. 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):1283-91.
60. 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):1844-59.
61. Kavanagh D, Richards A, Fremeaux-Bacchi V, Noris M, Goodship T, Remuzzi G, Atkinson JP. Screening for complement system abnormalities in

- patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):591-6.
62. Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, 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):407-15.
 63. 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):1267-79.
 64. Feitz WJC, van de Kar N, Orth-Höller D, van den Heuvel L, Licht C. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet*. 2018;30(4):400-9.
 65. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60.
 66. Jhonson S, Mark Taylor C. Hemolytic uremic syndrome in Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N eds. *Pediatric Nephrology* 6th ed Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2009:1155-80.
 67. Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology E-Book: Text with CD-ROM*: Elsevier Health Sciences; 2008.
 68. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, 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):2392-400.
 69. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1957-72.
 70. Verhave JC, Wetzels JF, van de Kar NC. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 4:iv131-41.
 71. Dragon-Durey MA, 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):555-63.
 72. Dragon-Durey MA, 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):2180-7.
 73. Klämbt V, Gimpel C, Bald M, Gerken C, Billing H, Loos S, et al. Different approaches to long-term treatment of aHUS due to MCP mutations: a multicenter analysis. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(2):463-71.
 74. 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):2150-5.
 75. Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, 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):e84.
 76. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(1):240-5.
 77. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon-Durey MA, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition

- on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;114(13):2837-45.
78. 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):2359-69.
 79. 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):4948-52.
 80. Roumenina LT, Frimat M, Miller EC, Provot F, Dragon-Durey MA, Bordereau P, et al. A prevalent C3 mutation in aHUS patients causes a direct C3 convertase gain of function. *Blood*. 2012;119(18):4182-91.
 81. Epand RM, So V, Jennings W, Khadka B, Gupta RS, Lemaire M. Diacylglycerol kinase-ε: properties and biological roles. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2016;4:112.
 82. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(3):377-84.
 83. 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. *Nature genetics*. 2013;45(5):531-6.
 84. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Clinics*. 2019;66(1):235-46.
 85. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Paglialonga F. Time to change the definition of hemolytic uremic syndrome. *European journal of internal medicine*. 2014;25(2):e29.
 86. Fidan K, Gökner N, Gülhan B, Melek E, Yıldırım ZY, Baskın E, et al. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2018;33:1395-403.
 87. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2019;34:1337-48.
 88. Fidan K, Gökner N, Gülhan B, Melek E, Yıldırım ZY, Baskın E, et al. Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(8):1395-403.
 89. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, Bagga A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):4-21.
 90. Dragon-Durey M-A, Blanc C, Garnier A, Hofer J, Sethi SK, Zimmerhackl L-B, editors. Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: review of literature of the autoimmune form of HUS. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2010: © Thieme Medical Publishers.
 91. Gülhan B, Özaltın F. Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(5):415-22.
 92. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(1):50-9.

93. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc AL, Ville S, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021;137(18):2438-49.
94. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061-73.
95. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH, Jr., Gharaybeh SI, Hogue C. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):613-9.
96. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2016;89(3):701-11.
97. Muff-Luett M, Sanderson KR, Engen RM, Zahr RS, Wenderfer SE, Tran CL, et al. Eculizumab exposure in children and young adults: indications, practice patterns, and outcomes-a Pediatric Nephrology Research Consortium study. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2349-60.
98. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. *Qjm*. 2016;109(1):27-33.
99. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):84-93.
100. Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(11):1095-101.
101. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(1):23-35.
102. Ogier de Baulny H, Gérard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr*. 1998;157 Suppl 2:S77-83.
103. Beck BB, van Spronsen F, Diepstra A, Berger RM, Kömhoff M. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(5):733-41.
104. Kind T, Levy J, Lee M, Kaicker S, Nicholson JF, Kane SA. Cobalamin C disease presenting as hemolytic-uremic syndrome in the neonatal period. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(4):327-9.
105. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2097-103.
106. Guigonis V, Frémeaux-Bacchi V, Giraudier S, Favier R, Borderie D, Massy Z, et al. Late-onset thrombocytic microangiopathy caused by cblC disease: association with a factor H mutation. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):588-95.
107. Van Hove JL, Van Damme-Lombaerts R, Grünwald S, Peters H, Van Damme B, Fryns JP, et al. Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy. *Am J Med Genet*. 2002;111(2):195-201.

108. Fischer S, Huemer M, Baumgartner M, Deodato F, Ballhausen D, Boneh A, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(5):831-40.
109. 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):1401-5.
110. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(1):91-102.
111. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):976-82.
112. 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):140-4.
113. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):235-46.
114. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(9):1585-91.
115. Meinel C, Spartà G, Dahse HM, Hörhold F, König R, Westermann M, et al. *Streptococcus pneumoniae* From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells. *J Infect Dis*. 2018;217(3):358-70.
116. Szilágyi A, Kiss N, Bereczki C, Tálosi G, Rácz K, Túri S, et al. The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2237-45.
117. Holle J, Habbig S, Gratopp A, Mauritsch A, Müller D, Thumfart J. Complement activation in children with *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(5):1311-5.
118. 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):736-9.
119. Copelovitch L, Kaplan BS. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1951-6.
120. Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, Hersh AL, Williams DJ, Gerber JS, et al. Utility of Blood Culture Among Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*. 2017;140(3).
121. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Cortimiglia M, Canessa C, Beccioli L, et al. Realtime PCR is more sensitive than multiplex PCR for diagnosis and serotyping in children with culture negative pneumococcal invasive disease. *PLoS One*. 2010;5(2):e9282.
122. Resti M, Moriondo M, Cortimiglia M, Indolfi G, Canessa C, Beccioli L, et al. Community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia in children: diagnosis and serotyping by real-time polymerase chain reaction using blood samples. *Clin Infect Dis*. 2010;51(9):1042-9.

123. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):203-8.
124. 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):145-6.
125. 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):237-9.
126. 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):149-50.
127. Iacopino P, Pucci G, Arcese W, Bosi A, Falda M, Locatelli F, et al. Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(1):47-51.
128. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(11):709-15.
129. Qu L, Kiss JE. Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(6):691-9.
130. George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(2):153-60.
131. Turrent-Carriles A, Herrera-Félix JP, Amigo MC. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:1008.
132. D'Agati V, Kunis C, Williams G, Appel GB. Anti-cardiolipin antibody and renal disease: a report three cases. *J Am Soc Nephrol*. 1990;1(5):777-84.
133. 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):3260-4.
134. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter JC, de la Red G, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):730-6.
135. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. *Lupus*. 2002;11(7):443-50.
136. Turner ME, Kher K, Rakusan T, D'Angelo L, Kapur S, Selby D, Ray PE. A typical hemolytic uremic syndrome in human immunodeficiency virus-1-infected children. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(2):161-3.
137. 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):2127-33.
138. 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):421-9.

139. 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):1129-36.
140. Seaby EG, Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(9):1489-500.
141. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, 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):554-62.
142. 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):889-94.
143. Ardissino G, Longhi S, Porcaro L, Pintarelli G, Strumbo B, Capone V, et al. Risk of Atypical HUS Among Family Members of Patients Carrying Complement Regulatory Gene Abnormality. *Kidney Int Rep*. 2021;6(6):1614-21.
144. Espitaleta Z, Domínguez-Vargas A, Villamizar-Martínez J, Carrascal-Guzmán M, Guerrero-Tinoco G, Silva-Díaz D, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide Colombian Pediatric Series. *Glob Pediatr Health*. 2024;11:2333794x241231133.
145. 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 Infectious Diseases*. 2016;16:1-10.
146. Micheletti MV, Lavoratti G, Materassi M, Pela I. Hemolytic uremic syndrome: epidemiological and clinical features of a pediatric population in Tuscany. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2010;33(5):399-404.
147. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(4):554-62.
148. Cullinan N, Gorman KM, Riordan M, Waldron M, Goodship TH, Awan A. Case report: benefits and challenges of long-term eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1506-e9.
149. Ardissino G, Tel F, Sgarbanti M, Cresseri D, Giussani A, Griffini S, et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(3):457-61.
150. Cugno M, Gualtierotti R, Possenti I, Testa S, Tel F, Griffini S, et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1440-8.
151. Bouwmeester RN, Duineveld C, Wijnsma KL, Bemelman FJ, van der Heijden JW, van Wijk JAE, et al. Early Eculizumab Withdrawal in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Native Kidneys Is Safe and Cost-Effective: Results of the CUREiHUS Study. *Kidney Int Rep*. 2023;8(1):91-102.
152. Brocklebank V, Walsh PR, Smith-Jackson K, Hallam TM, Marchbank KJ, Wilson V, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in the era of terminal

complement inhibition: an observational cohort study. *Blood*. 2023;142(16):1371-86.



10. EKLER

Ek-1: HÜS Değerlendirme Formu

Hasta Adı – Soyadı:

Hasta no:

Doğum tarihi:

Dosya no:

1) Cinsiyet:

2) Yaş:

3) Tanı tarihi:

Semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre:

İzlem süresi:

4) Ek hastalık:

5) Soygeçmiş:

Ailede;

- HÜS öyküsü:
- Bilinen böbrek hastalığı varlığı:

6) Va:

Boy:

Tanı anında tansiyon:

7) Semptomlar öncesinde geçirilmiş üsye, gastroentrit varlığı:

8) Solunum sistemi bulguları:

9) SSS bulguları:

10) GİS bulguları:

11) Kardiyak komplikasyon varlığı:

12) Böbrek tutulumu:

Tutulum tarihi:

A) Hematüri (>5 Eritrosit)

TİT: Eritrosit Miktarı:

B)Tanı anı idrar çıkış miktarı:

C)Hipertansiyon varlığı: Ta:

D)Böbrek yetmezliği:

Bun: Kreatinin: GFR:

13) Eşlik eden ateş/ enfeksiyon varlığı:

14) Uygulanan tedavi/ tedavi başlangıç zamanı

A) Eculizumab sayısı:.....

Tedavi Süresi:.....

Başlangıç Endikasyonu:.....

Tedavi Yanıtı:.....

B)Plazmaferez sayısı:.....

Tedavi Süresi:.....

Başlangıç Endikasyonu:.....

Tedavi Yanıtı:.....

C)Kan Transfüzyon Sayısı: ES: PLT: TDP:

15) Genetik mutasyon varlığı:

Mutasyon Tipi:

16) Laboratuvar Bulguları:

	TANI ANI TARİH:	BÖBREK TUTULUMU TARİH:	EN SON KONTROL TARİH:
BUN			
KREATİNİN			
GFR			
TİT; DANSİTE: ERİTROSİT: PROTEİN:			
ALBUMİN			
C3			
HAPTOGLOBULİN			
LDH			
CRP			
SEDİMENTASYON			
PROKALSİTONİN			
HEMOGLOBİN			
PLATELET			
MCV			
MPV			