



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**SHİGA TOKSİN İLİŞKİLİ HEMOLİTİK
ÜREMİK SENDROMDA C3 KOMPLEMAN
DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Banu BUDAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ağustos 2024
İSTANBUL**



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**SHİGA TOKSİN İLİŞKİLİ HEMOLİTİK
ÜREMİK SENDROMDA C3 KOMPLEMAN
DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Banu BUDAK

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cengiz CANDAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ağustos 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr.Banu BUDAK'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "SHİGA TOKSİN İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMDA C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cengiz CANDAN
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: 13/08/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“SHİGA TOKSİN İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMDA C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Banu BUDAK;

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

Ağustos, 2024

BİLGİLENDİRME

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

Dr. Banu BUDAK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı ve eğitim sorumlusu Sayın Prof. Dr. Fahri Ovalı hocama

Pediatric eğitimim boyunca desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin her aşamasında beni destekleyen, meslek sevgisi ve sabrıyla bana örnek olan, çok saygı duyduğum değerli tez hocalarım Prof. Dr. Cengiz Candan ve Prof. Dr. Nilüfer Gökner hocalarıma

Çok sevdiğim Pediatric Bölümünü kazanmama ve bitirmeme katkı sağlayan üzerimde emeği olan bütün hocalarıma

Eğitimim boyunca her daim yanımda olduklarını hissettiğim uzman abla ve abilerime

Eğitim sürem boyunca her zaman desteklerini hissettiğim canım eş kıdemlerim ve asistan arkadaşlarıma

Ve en son olarak her daim yanımda olan hiçbir zaman benden desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olduklarını bildiğim canım annem, babam ve kardeşime teşekkürü borç bilirim.

Dr. Banu BUDAK

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. STEC İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM TANIMI	2
2.2. MİKROBİYOLOJİ	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.4. PATOGENEZ	3
2.5. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI.....	5
2.6. TANI.....	6
2.7. TEDAVİ.....	6
2.7.1. Tedavide hidrasyonun önemi	6
2.7.2. Antibiyotik tedavisi.....	6
2.7.3. Antimotilite tedavi	6
2.7.4. Destekleyici tedavi.....	7
2.8. PROGNOZ.....	7
2.9. C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM	9
3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	9
3.2. HASTALIK CİDDİYET SKORLAMASI.....	11
3.3. KRONİK RENAL HASAR TANIMI	11
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	11
4. BULGULAR	13
4.1. HASTA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI	13
4.2. HASTA GRUBUNUN TANI ANINDAKİ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	14

4.3. AKUT HASTALIK DÖNEMİNDE C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜ OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	15
4.4. AKUT HASTALIK DÖNEMİNDE C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜ OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN HASTALIK CİDDİYET SKORLAMASI	21
4.5. İZLEMDE C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜ OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN KRONİK BÖBREK HASARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	22
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇLAR.....	29
KAYNAKLAR.....	30
EKLER.....	32
EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU.....	32
EK 2: İNTİHAL RAPORU	35

KISALTMALAR

ACE.....	Anjiyotensin Konverting Enzim
ALT	Alanin Transaminaz
APTT.....	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	Aspartat Aminotransferaz
CRP	C-Reaktif Protein
E. Coli.....	Escherichia coli
EEG	Elektroensefalografi
eGFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Gb3Cer.....	Glikosfingolipid Globotriaosilamid
GİS.....	Gastrointestinal Sistem
HÜS.....	Hemolitik Üremik Sendrom
INR.....	Uluslararası Standardize Oran
KBH	Kronik Böbrek Hasarı
LDH.....	Laktat Dehidrogenaz
MR	Manyetik Rezonans
PNL.....	Polimorfonükleer Lökosit
PRİSM.....	Çocuk Mortalite Riski Skorlaması
PT.....	Protrombin Zamanı
SD	Standart Sapma
STEC	Shiga toksin üreten Escherichia coli
Stx.....	Shiga toksin
WBC	Beyaz Kan Hücresi
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1.	Hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme ve dışlama kriterleri.	9
Tablo 3.2.	Yaşa göre proteinüri normal aralıkları.	10
Tablo 3.3.	Hastalık ciddiyet skorlaması (PRISM).	11
Tablo 4.1.	Hasta grubunun tanı anındaki demografik ve antropometrik özellikleri.	14
Tablo 4.2.	Hasta grubunun akut dönemdeki diyaliz tedavisi ve oligoanürik gün sayısı.	14
Tablo 4.3.	Hastaların akut dönemdeki klinik özellikleri (n=47).	15
Tablo 4.4.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların demografik açıdan karşılaştırması.	15
Tablo 4.5.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların antropometrik açıdan karşılaştırılması.	16
Tablo 4.6.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların izlemdeki klinik ve tedavi durumlarının karşılaştırılması.	16
Tablo 4.7.	Akut atak döneminde C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların CRP ve Hemogram değerlerinin karşılaştırması.	17
Tablo 4.8.	Akut atak döneminde C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması.	18
Tablo 4.9.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların spot protein/kreatinin karşılaştırması.	19
Tablo 4.10.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların kan basıncı açısından karşılaştırması.	20
Tablo 4.11.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların GFR açısından karşılaştırması.	20
Tablo 4.12.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların hastalık ciddiyet skorlaması dağılımı.	22
Tablo 4.13.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların kronik böbrek hasarı açısından karşılaştırması.	23
Tablo 4.14.	Kronik böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların diyaliz ve oligoanürik gün sayılarının karşılaştırılması.	24
Tablo 4.15.	Kronik böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların hastalık ciddiyet skoru.	24
Tablo 4.16.	Kronik böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların izlemdeki klinik ve tedavi durumlarının karşılaştırılması.	24

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	<i>Escherichia Coli</i> 'nin ürettiği Stx toksinin hücre üzerine etkisi.....	3
Şekil 2.2.	Shiga toksinin hedef organdaki Gb3'e bağlanması ve hücre ölümü.	4
Şekil 2.3.	Shiga toksini üreten <i>Escherichia coli</i> enfeksiyonu sonrası HÜS gelişmesi	5
Şekil 4.1.	Hasta grubunun oluşum şeması.	13
Şekil 4.2.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların lökosit ve polimorfonükleer lökosit değerleri karşılaştırması	17
Şekil 4.3.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların renal replasman tedavi alma oranları.....	18
Şekil 4.4.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların spot protein/kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması	19
Şekil 4.5.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların renal hasar oranları	20
Şekil 4.6.	Hastalık ciddiyet skorlaması dağılımı.....	21
Şekil 4.7.	Son İzlemede Kronik böbrek hasarı saptanan hastaların bulgulara göre dağılımı	22
Şekil 4.8.	C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların renal hasar oranları.....	23

ÖZET

SHİGA TOKSİN İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMDA C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS); hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile tanımlanan bir klinik tablodur. Çocuklarda akut böbrek hasarının en sık nedenleri arasındadır. Hastaların bir kısmında uzun dönemde böbrek hasarı, hematüri ve proteinüri görülebilmektedir. En sık Shiga toksin üreten Escherichia Coli ilişkili STEC-HÜS görülmektedir. Kompleman aktivasyonunun da patogeneizde eşlik etmesi nedeniyle düşük C3 düzeyine sahip olan hastaların hem akut hem kronik dönemde daha çok komplikasyon yaşadığı düşünülmektedir. Başvuru esnasında C3 düşüklüğü, lökositoz, C-reaktif proteinin yüksek olması; hipoalbuminemi ve hiponatremiye sahip hastalar kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Çalışmamız, pediatrik STEC-HÜS hastalarında C3 düşüklüğü, lökositoz, nötrofili, transaminaz yüksekliği gibi parametrelerin renal ve ekstrarenal hasar için prognozda yol gösterici olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Ocak 2007-Ocak 2024 tarihlerinde 5 ay-18 yaş arasındaki HÜS tanısı ile takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar başvuru sırasındaki kompleman C3 değerlerine göre $C3 < 0,9$ g/L (düşük) ve $C3 \geq 0,9$ g/L (normal) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, demografik verileri, başvuru ve izlemde kan basınçları, eGFR sonuçları, proteinüri olup olmadığı kaydedildi. Ayrıca başvuru ve akut dönem takibinde serum üre, kreatinin, AST, ALT, albümin, laktat dehidrogenaz, sodyum, potasyum düzeyi ve tam kan sayımı değerlendirildi. Klinik izlemlerinde oligoanürik oldukları gün sayısı, diyaliz süresi, ekstrarenal tutulum varlığı, eritrosit ve trombosit transfüzyon gereksinimi ve diğer tedavileri (Plazma değişimi ve/veya Eculizumab kullanımı) not edilerek C3 düşüklüğü ile ilişkisi değerlendirildi.

Kompleman C3 düşüklüğü olan STEC-HÜS hastalarında renal replasman gereksinimi daha fazlaydı ve oligoanürik gün sayısı anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0.032$).

ve p:0.024). Kompleman C3 düşüklüğü olan STEC-HÜS hastalarında en yüksek serum lökosit ve nötrofil sayısı daha yüksekti (p=0.004 ve p:0.011). C3 düşüklüğü olan grupta renal hasar göstergesi olarak 6. ay, 1. yıl ve son ölçümde bakılan spot protein/kreatinin değerleri daha yüksek olarak saptadık (sırasıyla p=0.001, 0.004 ve 0.016).

Çalışmamızda STEC-HÜS'lü çocuk hastalarda kompleman C3 düşüklüğü, lökositoz, en yüksek nötrofil sayısı ile proteinüri arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik. Ayrıca oligoanüri süresi ve diyaliz gereksinimi düşük C3 gurubunda daha fazlaydı. PRİSM skoru hipokomplementemi grubunda daha yüksekti. Kompleman C3 değerinin düşük olması, daha ağır klinik seyir ile ilişkili olabileceğı için tüm STEC-HÜS hastalarında değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hemolitik üremik sendrom, Esherichia coli, Shiga toksin, kompleman C3, kronik böbrek hastalığı, proteinüri

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN C3 COMPLEMENT LOW AND PROGNOSIS IN SHIGA TOXIN-ASSOCIATED HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a clinical condition defined by hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury. It is among the most common causes of acute kidney injury in children. Long-term kidney damage, hematuria and proteinuria may be observed in some patients. STEC-HUS associated with Shiga toxin producing *Escherichia Coli* is the most common etiology. Since complement activation is important in the pathogenesis of HUS, it is thought that patients with low C3 levels experience more complications in both the acute and chronic periods. Low C3 levels, leukocytosis, high C-reactive protein, hypoalbuminemia and hyponatremia are associated with poor prognosis. Our study aims to evaluate the parameters affecting renal and/or extrarenal prognosis such as low C3, leukocytosis, neutrophilia, and high transaminase in pediatric STEC-HUS patients.

The data of patients who were followed up with a diagnosis of HUS between the ages of 5 months and 18 years between January 2007 and January 2024 were examined retrospectively. Patients were divided into two groups according to their C3 values at admission: $C3 < 0.9 \text{ g/L}$ (low) and $C3 \geq 0.9 \text{ g/L}$ (normal). Age and gender demographic data of the patients were recorded. Blood pressure, eGFR, urinalysis and 24-hour urine proteinuria values were recorded at admission and on follow-up. Laboratory tests including serum urea nitrogen, serum creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, albumin, lactate dehydrogenase, sodium, potassium, white blood cell count, hemoglobin, neutrophil and platelet counts were noted. During their clinical follow-up, the number of days of oliguria, the number of days they received dialysis, the presence of extrarenal involvement, erythrocyte and platelet transfusion needs, and their treatments (supportive therapy, plasma

exchange, pulse steroid, Eculizumab use) were noted and their relationship with low C3 was evaluated.

Dialysis duration and number of oligoanuric days were found to be significantly higher in STEC-HUS patients with low C3 ($p:0.032$ and $p:0.024$). Maximum white blood cell and neutrophil values were significantly higher in HUS patients with low C3 ($p= 0.004$ and $p= 0.011$). In the group with low C3, spot protein/creatinine values measured at the 6th month, 1st year and last measurement, as an indicator of renal damage, were found to be significantly higher ($p= 0.001$, 0.004 and 0.016 respectively).

In our study, we showed that there is a significant relationship between low complement C3, leukocytosis, highest neutrophil count and proteinuria in pediatric patients with STEC-HUS. Oligoanuria days and renal replacement requirement were significantly higher in low C3 group and PRISM score was higher. We think that low complement C3 value should be evaluated in all STEC-HUS patients for the potential role on prognosis.

Keywords: Hemolytic uremic syndrome, *Escherichia coli*, Shiga toxin, complement C3, chronic kidney disease, proteinuria

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS); mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı triadından oluşan bir klinik tablodur. Çocuklarda akut böbrek hasarına en sık neden olan sebepler arasındadır. Mortalitesi %1-5 arasındadır. Yıllık insidansı 1-3/100000 olarak bildirilmektedir (1,2).

Hemolitik üremik sendromun etiyolojisinde enfeksiyöz etkenler, alternatif yolu düzenlemekte görevli olan faktör H, faktör I gibi genetik mutasyonlar, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve ilaç kullanımı yer almaktadır (1,2). Hastaların çoğunda enfeksiyöz etken 'Shiga toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) enfeksiyonudur. *Escherichia coli*'nin birçok suşu bu hastalığa neden olur. En sık olarak *E.coli* O157:H7 etkeni ile görülmektedir. Bu suş dışında O26, O55, O80, O103, O104, O111 ve O145 serotipleri de hemolitik üremik sendroma neden olabilmektedir (1,3). Shiga toksin üreten *E.coli*; iyi pişmemiş sığır eti, sığır gübresine bağlı kontamine olmuş yiyecek ve içeceklerden veya pastörize edilmemiş süt ile bulaşabilir (2).

Hemolitik üremik sendrom akut renal hasara ve nörolojik tutulum gibi ekstrarenal tutuluma neden olabilir ve bu durum %5 kadar olguda kalıcı renal veya nörolojik hasar bırakabilir (1).

Çalışmamızın amacı diyare ilişkili STEC-HÜS vakalarının akut dönemdeki C3 kompleman düşüklüğü ile anüri-oligüri, renal replasman tedavisi, hemogloblin düzeyi, renal fonksiyon testleri ve ekstrarenal tutulum arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca uzun dönemde renal sağkalım ve proteinüri ile ilişkisi de değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. STEC İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM TANIMI

Çocuklarda akut böbrek hasarının en sık sebeplerinden olan STEC-HÜS; endotelial hücrede shiga toksininin (Stx) sebep olduğu hücre apoptozu sonrasında mikrotrombüs oluşumu ve mikroanjipati sonucu ortaya çıkar (4,5). Trombotik mikroanjipatiye bağlı olarak eritrositlerin ve trombositlerin parçalanmasıyla hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarının meydana geldiği bir hastalıktır. Hemolize bağlı olarak laktat dehidrogenaz (LDH) ve bilirubin artmıştır, haptoglobulin düşer ve periferik yaymada şistositler görülür (2).

Geçmişte ishal ilişkili HÜS, Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom (STEC-HÜS) ve tipik HÜS olarak adlandırılmış olup etken olarak shiga toksini (Stx) üreten *Escherichia Coli* ve daha seyrek olarak da *Shigella dysenteriae* tip 1 enfeksiyonu ile oluşmaktadır (4).

2.2. MİKROBİYOLOJİ

Hemolitik üremik sendrom %90-95 oranda shiga toksini üreten *Escherichia coli* (STEC) ile görülmektedir. STEC ile enfekte olan çocuklarda enfeksiyon görülme insidansı %5-15'tir. *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella dysenteriae* etkenleri de HÜS'ün seyrek görülen etkenleri arasındadır (2). Hemolitik üremik sendroma en sık sebep olan serotip 0157:H7 suşudur. Son yıllarda 0157:H7 serotipi dışında diğer O26, O103, O111, O104 ve O80 suşları da görülebilmektedir. 2011 yılında Almanya'da E.coli O104:H4 serotipine bağlı büyük bir salgın olmuştur (6).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom en sık nisan ve eylül aylarında görülmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde daha az görülmektedir. Global olarak 100000 kişi başına yıllık 43 akut hastalık meydana gelmektedir (2).

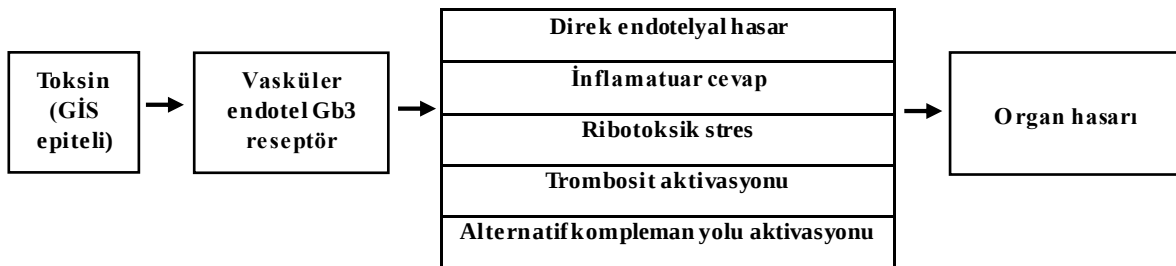
Hemolitik üremik sendrom sıklıkla 5 yaşından küçük olan çocuklarda görülmekte olup; 3 yaşından küçük çocuklarda STEC-HÜS gelişme riski daha fazladır (7).

Arjantin gibi bazı ülkelerde endemik olarak görülebilmektedir. İnsidans; çevresel maruziyet, beslenme alışkanlıkları, yaş, farklı gıda güvenlik önlemleri, iklim koşulları, sığır yetiştiriciliği, çevre kirliliği, nem, sıcaklık gibi birçok faktöre bağlı olarak ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir (2,8). İstanbul'da 2015 yılında STEC-HÜS salgını meydana gelmiş ve otuz iki vaka tespit edilmiştir. İstanbul'un belirli bölgelerinde vakaların yoğunlukta olması sebebi ile salgının hayvan pazarları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (9). Marmara bölgesinde 2011 yılında meydana gelen STEC-HÜS salgınında 44 vaka tespit edilmiştir (10).

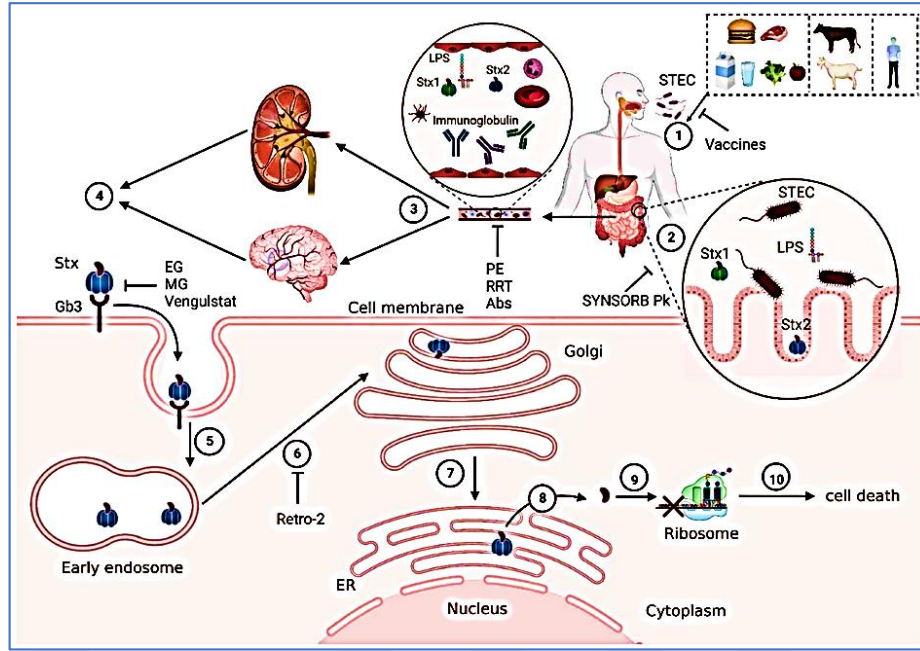
2.4. PATOGENEZ

Shiga toksin üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom genelde iyi pişmemiş et, pastörize olmayan süt, sığır gübresi ile kontamine gıdaların tüketimi veya insandan insana bulaşması ile oluşmaktadır. Bazen sporadik bazen de salgın olarak görülebilmektedir (1). Shiga toksin (Stx) tipinin hastalık gidişatını etkilediği gösterilmiştir. Shiga toksinin iki ana alt tipi; Stx1 ve Stx2 olarak sınıflandırılmaktadır (1,2).

Shiga toksin kolon hücrelerinden başka organlara kolon vasküler yapılarında hasar oluşturarak geçmektedir. Dolaşıma geçen Stx toksini glikosfingolipid globotriaosilamid (Gb3Cer) reseptörlerinin bulunduğu organlarda bu reseptörlere bağlanır ve mikrovasküler tutulumu gerçekleştirir. Shiga toksin epizodlarında yaşanan farklılıklar Gb3Cer ekspresyonunun organlar arasında değişkenlik göstermesi ile ilişkilidir. Shiga toksin, ince bağırsağın kriptlerinde paneth hücrelerinde eksprese edilen Gb3Cer reseptörüne bağlandıktan sonra protein sentezi inhibisyonu ve apoptoz meydana gelir. İmmün sistem aktive olur ve STEC-HÜS patogenezinin temeli olan endotel hücre hasarı meydana gelmiş olur (5,11). Organ hasarının meydana gelme mekanizması Şekil 2.1 ve Şekil 2.2.'de gösterildiği gibidir.



Şekil 2.1. *Escherichia Coli*'nin ürettiği Stx toksinin hücre üzerine etkisi.



Şekil 2.2. Shiga toksinin hedef organdaki Gb3'e bağlanması ve hücre ölümü.

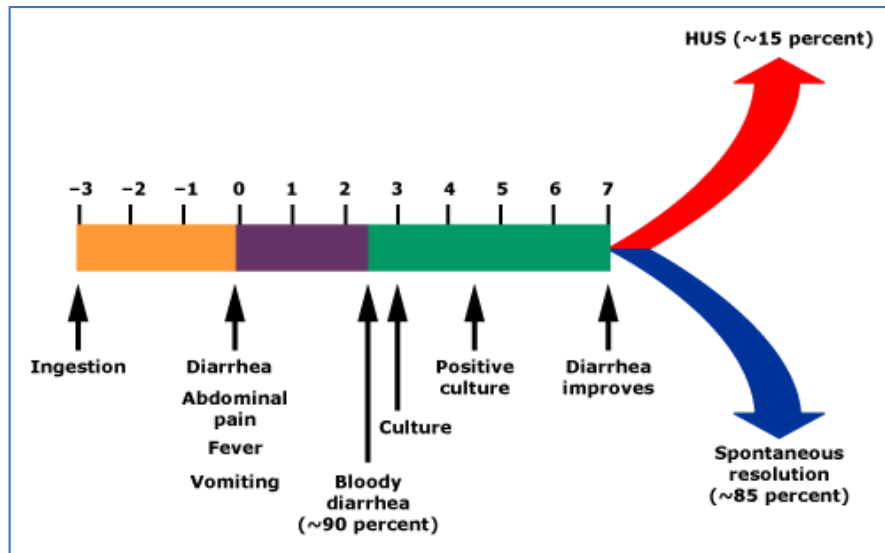
Shiga toksin subendotelial matriksi, protrombojenik doku faktörleri ve kollojenleri açığa çıkararak endotelial apoptozu tetikler (11). Endotel hasarı sitotoksisite, hemostatik yolun bozuması, sitokin salınımı, alternatif kompleman yolu aktivasyonu ile olmaktadır (2). Shiga toksin üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom epizodunun erken döneminde sitokin, kemokin, lökosit ve monositlerin salınımı görülür. Protrombotik ve proinflatuar kaskad aktive olur. Shiga toksin TNF α , IL-1, IL-6 ve IL-8 salgılanmasını uyarır (11)(17).

Son yıllarda yapılan çalışmalar Stx 2'nin hücre yüzeyindeki faktör H'ı bağlaması ile alternatif kompleman yolunu direkt olarak aktive olduğunu göstermiştir. C3 molekülündeki tiyoester bağları hidrolize olur. Ortaya çıkan C3 molekülü ile Faktör B ile etkileşime girmesi ile Faktör D adı verilen plazma proteazı oluşur. Faktör D Faktör B 'yi Ba ve Bb'ye parçalar. C3 molekülü Bb parçası ile kompleks oluşturarak C3 konvertazı oluşturur. C3 molekülünü C3a ve C3b'ye ayırır. C3bBb oluşur ve hücre yüzeyindeki faktör P ve properdin tarafından stabilize edilir. C3b' nin C3bBb'ye bağlanması C5 konvertaz ve C3bBbC3b oluşumuyla sonuçlanır. Trombin ve C5 konvertaz ile C5a ve C5b'yi üretir. C5b yüksek litik aktivitesi ile C5b-9 kompleksini oluşturur. Bu durum tromboinflatuar yanıtı oluşturur. Shiga toksine maruz kalan endotel hücrelerinde P-selektin C3 komplemanı bağlar ve aktive eder. Kompleman C3a'nın oluşumu ile P-selektin artar. Bu durum trombomodulini azaltarak tromboza neden olur. Ayrıca C3a endotel ve podosit hücreleri üzerindeki C3a reseptörüne bağlanarak mitokondriyal kalsiyumu artırarak ATP sentezinde azalma ve oksidatif strese neden olur. Ortaya çıkan mitokondriyal disfonksiyon glomerüler ve tübüler hücre hasarına

katkı sağlar. Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom hastalarının trombosit, eritrosit ve monosit hücrelerinden üretilen parçacıklarda C3 ve C9 komplemanlarının saptanması kompleman yollarının aktive olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca hastalığın aktif fazında C3 kompleman düzeyinin düştüğü ve parçalanma ürünleri olan C3a, C3b, C3c ve C3d ürünlerinin düzeyinin serumda arttığı görülmektedir. Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom hastalarının böbrek biyopsilerinde C5b-9 kompleman ürünlerinin bulunması Stx'in glomerüler endotel hücreleri ve podositte alternatif kompleman yolu aracılığı ile hasar oluşturduğu gösterilmiştir (11, 12, 13).

2.5. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Shiga toksin üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom maruziyetinden 1 ila 10 gün (ortalama 4 gün) sonrasında ishal ve karın ağrısı şikayetleri başlar. Ayrıca ateş ve kusma da eşlik edebilir. Üç ile beş gün içerisinde ishal hemorajik hale dönebilir. TMA bulguları sıklıkla kontamine gıda alımından 5 ila 13 gün sonra (ortalama 6,5-7 gün) başlar. Anüri, yüklenme bulguları gibi renal semptomlar; senkop, yorgunluk gibi anemiye bağlı semptomlar ve peteşi, kanama bozukluğu gibi trombositopeniye bağlı semptomlar meydana gelebilir (2, 14).



Şekil 2.3. Shiga toksini üreten *Escherichia coli* enfeksiyonu sonrası HÜS gelişmesi

Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom hastalarında glomerüler filtrasyon hızı düşer ve akut böbrek hasarı görülür. Uzun dönemde kronik böbrek hasarına yatkınlık meydana gelir. Renal sağkalımın en önemli göstergesi renal replasman sürenin uzunluğudur. On günden uzun süren anüri kötü prognoz göstergesidir (2,

5). Ekstrarenal tutulum olarak en sık nörolojik tutulum görülmektedir. Nörolojik tutulum olarak nöbet, infarkt, koma görülebilmektedir (1). Gastrointestinal komplikasyon olarak kolit, bağırsak perforasyonu, pankreatit, safra taşı, bağırsaklarda obstrüksiyon meydana gelebilmektedir. Hemorojik kolit yüksek mortalite, renal ve nörolojik tutulum oranları ile ilişkili olduğundan STEC-HÜS'ün önemli bir komplikasyonudur (4, 7).

2.6. TANI

Son iki hafta içinde akut hemorojik kolit öyküsü ve mikroanjiopatik hemolitik anemi (hemoglobin<10 g/dL), trombositopeni (<150000/mm³), akut böbrek hasarı kliniği olan hastalarda STEC-HÜS'ten şüphelenilmeli; gaitada shiga toksin, gaita kültüründe STEC izolasyonu/polimeraz zincir reaksiyonu, serumda *Escherichia Coli* serotiplerine karşı anti-lipopolisakkarit antikorları (O157, O145, O121) ve serumda serbest shiga toksinin tespiti yapılmalıdır (1,2). STEC-HÜS hastalarında rutin olarak renal biyopsi yapılmamaktadır (2)(11).

2.7. TEDAVİ

2.7.1. Tedavide Hidrasyonun Önemi

STEC-HÜS' de asıl tedavi destek tedavisidir. Erken dönemde dehidratasyon varsa sıvı resüsitasyonu yapılmalıdır. Sıvı replasmanında izotonik sıvılar tercih edilmeli; hipotonik sıvılar kullanılmamalıdır. Sıvı yüklenmesi açısından yakın takip edilmeli gastrointestinal ve üriner sistem kayıpları da göz ardı edilmemelidir. Yüklenme açısından hastaların aldığı çıkardığı ve tartı takibinin yapılması önemlidir (15, 16).

2.7.2. Antibiyotik Tedavisi

Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendromda antibiyotik vermekten kaçınılmalıdır. Antibiyotik kullanımı ile bakteri parçalanır ve shiga toksini açığa çıkar. Maruziyette artışa sebep olarak hastalık daha kötü seyir gösterir. İstisna olarak *Shigella dizanteri* ve *Streptococcus pneumoniae'nin* neden olduğu STEC-HÜS hastalarında antibiyotik kullanımı önerilmektedir (2).

2.7.3. Antimotilite Tedavi

Antimotilite ajanlar bağırsak peristaltizmini azaltarak Shiga toksin emilimini artırır. Bu durum hastalığın kötü gidişatına katkı sağlamış olacağından antimotilite etkisi olan ilaçlar önerilmemektedir (2, 17).

2.7.4. Destekleyici Tedavi

Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendromun henüz özgün bir tedavisi bulunmamaktadır. Akut dönemde hidrasyon desteği, elektrolit imbalansının düzeltilmesi, ihtiyaç halinde eritrosit ve trombosit replasmanı, hipertansiyonun kontrol altına alınması, beslenme desteği tedavinin temelini oluşturmaktadır. Akut böbrek hasarı durumunda erken renal replasman sağlamak gerekir. Erken tedavi sağlamak mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından çok önemlidir (11).

Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendromda hemoglobin 6-7 g/dl altında olması durumunda eritrosit süspansiyon replasmanı yapılmalıdır (1). Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom hastalarında kanama ve invaziv girişim gibi durumlar dışında trombosit transfüzyonundan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Trombosit sayısı operasyon planı olması durumlarda $>50.000/\text{mm}^3$ olmalıdır (17).

Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom hastasının %60'ında renal replasman ihtiyacı olmaktadır. Diyaliz endikasyonları akut böbrek yetmezliğindeki diyaliz endikasyonları ile benzerdir (6).

2.8. PROGNOZ

Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendromun prognozu genelde iyidir (2). Mortalite %3-5 oranında görülmektedir. Shiga toksini üreten *Escherichia coli* ile ilişkili hemolitik üremik sendrom hastalarında artmış mortalite ve morbiditeye neden olan en önemli komplikasyon nörolojik tutulumdur (15). Erken dönemde agresif hidrasyon ile diyaliz süresinin kısaldığı ve hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir (7).

Başvuruda yüksek hemoglobin, lökositöz, hiponatremi ve yüksek C-reaktif protein bulunan hastalarda nörolojik tutulum oranı daha yüksektir (18). Lökositöz, hiponatremi ve hemokonsantrasyon mortalite ile ilişkilidir (1, 15).

Shiga toksini üreten *Escherichia coli* pozitif hastaların 3 yaşından küçük olması, Stx2 ve Stx2a alt tipinde olması, bakteri serotipinin O157:H7 olması, antibiyotik ve antitoksin tedavisi, yüksek lökosit sayısı olumsuz prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (1, 2, 6). Kompleman C3 düşüklüğü, dehidratasyon, santral sinir sistemi tutulumu, uzun süreli oligo-anüri, renal replasman ihtiyacı ve hastane kalışı HÜS için kötü prognoz göstergeleridir (6).

2.9. C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Son yıllarda yapılan yayınlarda başvuru esnasında bakılan C3 kompleman düşüklüğü olan hastalarda diyaliz gereksiniminin ve ekstrerenal komplikasyonların daha fazla olduğu görülmektedir (3). C3 kompleman düşüklüğü olan hastaların diyaliz tedavisi aldıkları gün sayılarının daha uzun olduğu ve izlemde daha fazla KBH geliştiği bildirilmektedir (3). Arjantin’de yapılan bir çalışmada; başvuru esnasındaki C3 düşüklüğü diyaliz gereksinimi ve 6 aylık takipte KBH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (1). Başvuru esnasındaki C3 kompleman düşüklüğü kötü renal gidiş ve nörolojik tutulumla ilişkilidir (3, 18). C3 düşüklüğü olan hastaların sık diyaliz tedavisi, antihipertansif ihtiyacı, YB (yoğun bakım) yatışı ve daha uzun hastane yatışı gerektirdiği bildirilmiştir (18).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Ocak 2024 tarihleri arasında takip edilen ve diyare ilişkili Hemolitik Üremik Sendrom tanılı 47 pediatrik hasta dâhil edilerek gerçekleştirildi.

T.C. İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nda 22.05.2024 tarihli ve E-10840098-202.3.02-3387 sayılı izin alınmıştır. Çalışma Helsinki deklarasyonu kararlarına, İstanbul Medipol Üniversite Hastanesi Etik Kurulu (Ek 1 karar no:562) Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlenmiştir.

3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Hasta grubuna STEC ilişkili Hemolitik Üremik Sendrom tanımına uyan çocuk hastalar dâhil edildi. Hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme ve dışlama kriterleri (19).

Dâhil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Anemi (Hemoglobin <10 g/dL, kan yaymasında şistosit, LDH yüksekliği, haptoglobulin düşüklüğünün eşlik ettiği hemolitik anemi, retikülosit sayısı yüksek, Coombs testi negatif)	Diyare ilişkili olmayan HÜS hastaları
Trombositopeni <150000 /mm³	Yatıştaki ve/veya izlemdeki verileri eksik olan hastalar
Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk (serum kreatinin değerinin yaşa göre normal değerinin üst sınırının üzerinde olması ve/veya proteinüri, hematüri, kan basıncının yüksek olması)	İzlem süresi 1 yıldan kısa olan hastalar

Akut dönemde bakılan C3 kompleman değerine göre C3 kompleman düşüklüğü olan (< 0,9 g/L) ve olmayan (≥ 0,9 g/L) olmak üzere 2 ayrı grup oluşturulmuştur.

Hastaların sistem ve dosyalarında kayıtlı verileri retrospektif olarak taranarak not edildi. Hastaların demografik verileri (yaş, boy, ağırlık, tanı yaşı, cinsiyet) kaydedildi. Laboratuvar verilerinden tam kan sayımı, serum kreatinin, üre, sodyum, potasyum, AST, ALT, C-reaktif protein, albümin, ürik asit, koagülasyon (PT, APTT ve İNR), kompleman C3 ve C4 düzeyi ve spot idrarda protein/kreatinin düzeyleri değerlendirildi. Tam kan sayımı için Fotometrik, platelet sayımı için Electrical İmpedance ve beyaz küre sayımı için Flow sitometri yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Biyokimyasal tetkiklerden; serum üre değeri için enzimatik kinetik test, serum kreatinin için Jaffe yöntemi, C3 ve C4 için immünotürbidimerik yöntem kullanılmıştır. İdrarda Proteinüri normal aralıkları Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Yaşa göre proteinüri normal aralıkları.

Spot idrar Protein/Kreatinin	<1 Yaş	<0,5 mg/mg
	≥1 Yaş	<0,2 mg/mg
24 Saatlik İdrar Protein	< 4mg/kg/saat	

Çalışma grubundaki hastaların Tablo 3.2’de belirtildiği gibi spot protein/kreatinin ve 24 saatlik idrarda protein değerleri başvuruda, takiplerinin 6. ayında, 1. yılında, 2. yılında ve son başvuruda değerlendirildi.

İdrar çıkışının bebeklerde <0,5 ml/kg/h, çocuklarda <500 ml/1.73m² olması oligüri, idrar çıkışının olmaması anüri olarak değerlendirildi.

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR), Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı.

[eGFR (mL/dk/1,73 m²) = k × Boy (cm) / Serum kreatinin (mg/dL)]. Serum kreatinin ölçümleri standart kinetik Jaffe yöntemi ile yapıldı ve buna göre Schwartz formül hesaplamalarında değişken katsayılı formüllere göre GFR hesaplaması yapıldı. Buna göre 1-13 yaş arası kız ve erkek hastalarda 0,55 katsayısı, 13 yaşından büyük erkeklerde ise 0,7 katsayısı kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı.

Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ölçümleri manuel aneroid sfingomanometrik yöntem ile ölçüldü. Hastaların kan basıncı düzeyi olarak başvuru, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve son başvuru kan basıncı ölçümleri kayıt edildi. Yaş, cins ve boya göre 95. persantilin üzerindeki değerler hipertansiyon olarak kabul edildi(20)

Nörolojik tutulum olarak; bilinç değişikliği, nöbet, koma, kas tonus değişikliği (hipotonisite/hipertonisite), nistagmus, inme, piramidal ve ekstrapiramidal fizik muayene

bulguları, gastrointestinal belirti varlığı olarak; kolit, kusma, bağırsak iskemisi, bağırsak nekrozu, bağırsak perforasyonu, rektal prolapsus, safra taşı, pankreatit ve karaciğer enzim yüksekliği bulguları araştırıldı (5, 18, 21) . Ayrıca solunum sistemi tutulumu için mekanik ventilasyon ihtiyacı, oksijen desteği ve noninvaziv pozitif basırlı ventilasyon ihtiyacı bulguları değerdendirildi (22).

3.2. HASTALIK CİDDİYET SKORLAMASI

Hastalarda, Pollack ve arkadaşlarının 1988’de tanımladıkları ciddi hastalık ve kötü prognoz kriterlerinin varlığına (Tablo 3.3) göre hastalık ciddiyet skorlaması (PRİSM) yapıldı (23). Her bir kritere 1 puan verilerek hastalar sınıflandırıldı. <4 ve ≥4 puan alanlar olarak iki gruba ayrıldı.

PRISM skorunda kullanılan parametreler Tablo 3.3’te gösterildiğı gibidir.

Tablo 3.3. Hastalık ciddiyet skorlaması (PRİSM).

Başvuru üre ≥ 84 mg/dl
Başvuruda CRP düzeyinin >0.5 mg/L
Herhangi bir anda WBC düzeyinin > 20.000 10 ³ /uL
Oligoanürik gün sayısının ≥ 8 gün
> 10 gün diyaliz tedavi gereksinimi
Böbrek dışı sistem tutulumu

3.3. KRONİK RENAL HASAR TANIMI

Akut dönemden sonraki izlemde 1. yıl ve son kontrol döneminde aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin varlığı kronik renal hasar olarak tanımlandı. Kronik renal hasar kriterleri aşağıda belirtildiğı gibidir;

- Proteinüri
- Hipertansiyon
- GFR < 90 ml/dk/1,73 m²

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiksel özellikleri olarak ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerdeleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare testi, Ki-kare test

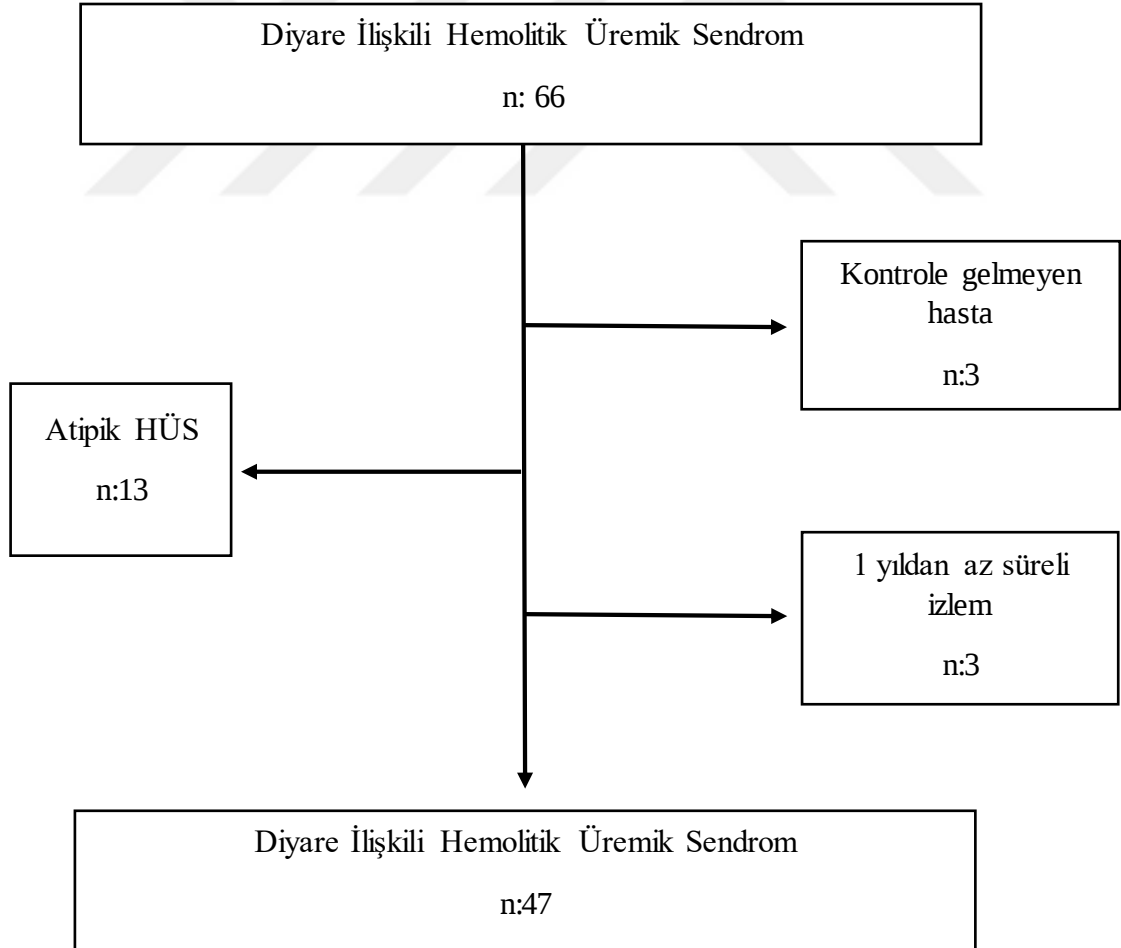
koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 28.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi.



4. BULGULAR

4.1. HASTA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Ocak 2007 – Ocak 2024 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümünde hemolitik üremik sendrom tanısı ile takip edilen 66 hastanın kayıtları tarandı. On üç hasta atipik HÜS tanısı alması, 3 hasta kayıtlarının eksik olması, 3 hasta da izlem süresinin 1 yıldan kısa olması sebebi ile çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışma grubuna 47 hasta dâhil edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hasta grubunun oluşum şeması.

4.2. HASTA GRUBUNUN TANI ANINDAKİ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $38,6 \pm 39,0$ ay medyan değeri 22 ay olup 21'i (%44,7) kız ve 26'sı (%55,3) erkekti. Hasta grubunun tanı anındaki demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta grubunun tanı anındaki demografik ve antropometrik özellikleri.

	Ortalama $\pm$ SD
Yaş (ay)	38,6 $\pm$ 39,0
Cinsiyet (kız, n (%))	21 (44,7)
Boy (cm)	93,1 $\pm$ 25,3
Boy SDS	-0,1 $\pm$ 1,0
Vücut ağırlığı (kg)	18,7 $\pm$ 16,5
Vücut ağırlığı SDS	-0,2 $\pm$ 0,8
Vücut Kitle İndeksi	16,9 $\pm$ 5,7
Vücut Kitle İndeksi SDS	-0,3 $\pm$ 0,8

SDS; standart deviasyon skoru

Akut dönemde hastaların 32'sinde (%68) oligoanüri gelişmesi nedeniyle diyaliz tedavisi alması gerekti. Bu hastaların oligoanürik geçen gün sayıları ve diyaliz süreleri tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta grubunun akut dönemdeki diyaliz tedavisi ve oligoanürik gün sayısı.

	Medyan	Ortalama $\pm$ SD
Diyaliz Süresi (gün)	10,0	11,5 $\pm$ 8,2
Oligoanürik süre (gün)	4,5	7,1 $\pm$ 7,6

Tanı almadan önce hastaların 26'sında (%55) hemorajik kolit mevcuttu. Altı hastada (%12,7) nöbet aktivitesi görüldü ve 5 hastaya (%10,6) antikonvülzan tedavi başlandı. İki hastaya plazma değişimi tedavisi (%4,3) uygulandı. Akut dönemde 1 hasta (%2,1) çoklu organ yetmezliği ile hayatını kaybetti. Çalışmadaki 47 hastanın otuz ikisinden gaitada shiga toksin gönderildi. Hastaların 12'sinde gaita tetkikinde Stx pozitifliği saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların akut dönemdeki klinik özellikleri (n=47).

		n (%)
Oligoanürik gün n (%)		32 (68,1)
Diyaliz Tedavisi	Yok	15 (31,9)
	Var	32 (68,1)
Ekstrarenal Tutulum	GiS	47 (100)
	Nörolojik	6 (12,8)
	Solunum	4 (8,5)
	Kolit	21 (44,7)
Gastrointestinal Tutulum	Hemorajik kolit	26 (55,3)
	Kusma	23 (49)
	Rektal Prolapsus	1 (2,1)
	Pankreatit	1 (2,1)
Nöbet	Yok	41 (87,2)
	Var	6 (12,8)
Antikonvülzan Kullanımı	Yok	42 (89,4)
	Var	5 (10,6)
Mortalite	Yok	46 (97,9)
	Var	1 (2,1)

4.3. AKUT HASTALIK DÖNEMİNDE C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜ OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların 20'sinde (%43) akut dönemde C3 kompleman düşüklüğü saptandı. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların demografik açıdan karşılaştırması.

		C3 < 0,9 g/L	C3 ≥ 0,9 g/L	p
Yaş Ortalama±SD (ay)		38,6±42,9	38,6±36,7	0,395 ^m
Cinsiyet	Kadın n (%)	8(40)	13(48,1)	0,579 ^{x²}
	Erkek n (%)	12(60)	14(51,9)	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Kompleman C3 düşüklüğü olan ve olmayan hasta grupları arasında vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi SDS değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Boy SDS'si C3 kompleman düşüklüğü olan hasta grubunda anlamlı derece düşük ($p=0.023$) saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların antropometrik açıdan karşılaştırılması.

	C3 < 0,9 g/L	C3 ≥ 0,9 g/L	p
Boy (cm)	92,5±31,9	93,5±19,7	0,88 ^m
Boy SDS	0,3±1,18	-0,3±0,8	0,023 ^m
Vücut ağırlığı (kg)	20,5±19,8	17,4±13,8	0,863 ^m
Vücut ağırlığı SDS	-0,02±0,8	-0,31±0,7	0,201 ^t
Vücut Kitle İndeksi	18±8,5	16,1±1,7	0,714 ^m
Vücut Kitle İndeksi SDS	-0,4±0,7	-0,26±0,8	0,512 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney u test
SDS; standart deviasyon skoru

C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların nöbet geçirme, plazma değişimi, eculizumab, mekanik ventilatör ihtiyacı, YBÜ yatışı ve mortalite oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p \geq 0.05$) saptanmamıştır.

C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların eritrosit ve trombosit transfüzyon sayılarında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p \geq 0.05$). Diyaliz süresi, mekanik ventilatör süresi ve YBÜ yatış süresinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p \geq 0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların izlemdeki klinik ve tedavi durumlarının karşılaştırılması.

		C3 < 0,9 g/L	C3 ≥ 0,9 g/L	p	
		Ortalama±SD	Ortalama±SD		
Nöbet	Yok	17 (%85)	24 (%88,9)	0.693	χ^2
	Var	3 (%15)	3 (%11,1)		
Plazma değişimi	Yok	20 (%100)	25 (%92,6)	0.500	χ^2
	Var	0 (%0)	2 (%7,4)		
Eculizumab kullanımı	Yok	16 (%80)	24 (%88,9)	0.397	χ^2
	Var	4 (%20)	3 (%11,1)		
Antikonvülzan kullanımı	Yok	17 (%85)	25 (%92,6)	0.404	χ^2
	Var	3 (%15)	2 (%7,4)		
Mekanik ventilatör	Yok	15 (%75)	24 (%88,9)	0.210	χ^2
	Var	5 (%25)	3 (%11,1)		
Çocuk YBÜ yatış	Yok	5 (%25)	9 (%33,3)	0.537	χ^2
	Var	15 (%75)	18 (%66,7)		
Mortalite	Yok	19 (%95)	27 (%100)	0.426	χ^2
	Var	1 (%5)	0 (%0)		

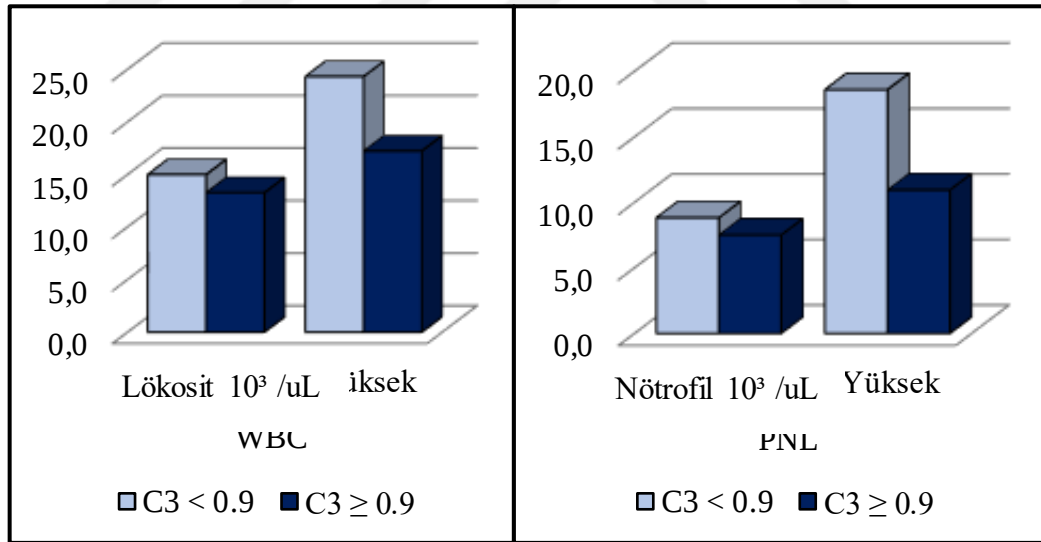
χ^2 Ki-kare test (Fischer test)

C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların izlemdeki laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında en yüksek WBC değeri ve en yüksek PNL değerleri C3 kompleman düşüklüğü olan grupta anlamlı olarak yüksek ($p=0.04$ ve $p=0.011$) bulunmuştur (Tablo 4.7) (Şekil 4.2).

Tablo 4.7. Akut atak döneminde C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların CRP ve Hemogram değerlerinin karşılaştırması.

	C3 < 0,9 g/L	C3 ≥ 0,9 g/L	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
CRP mg/L			
Başlangıç	8,2±13,1	13,7±25,8	0,532 ^m
En Yüksek	24,4±56,8	29,8±53,2	0,451 ^m
WBC x (10 ³)			
Başlangıç	15±7,8	13,3±5	0,268 ^m
En Yüksek	24,3±10,1	17,2±5,3	0,004^m
PNL x (10 ³)			
Başlangıç	8,8±6,5	7,5±3,6	0,491 ^m
En Yüksek	18,6±12,7	10,9±4,8	0,011^m
Hemoglobin g/dL			
Başlangıç	8,2±2,4	8,1±2,3	0,518 ^m
En Düşük	6,4±1,1	6,3±0,7	0,36 ^m
Trombosit x (10 ³)			
Başlangıç	99,5±77	88±86,8	0,168 ^m
En Düşük	46,2±28,2	50±44,1	0,796 ^m

^m Mann-Whitney u test



Şekil 4.2. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların lökosit ve polimorfonükleer lökosit değerleri karşılaştırması

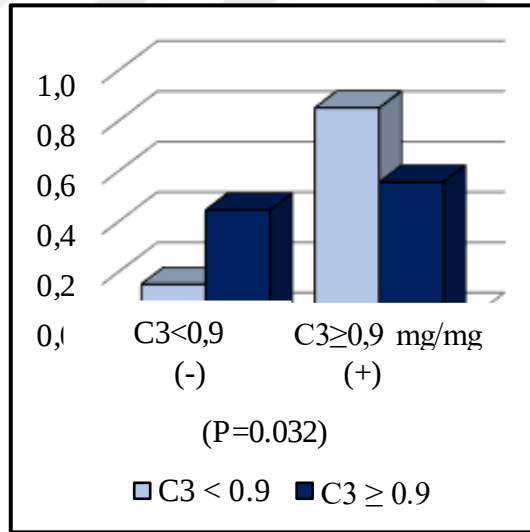
C4 kompleman düşüklüğü olan 8 hastanın C3 kompleman değerleri de düşük saptandı. (p= 0.032)

Tablo 4.8. Akut atak döneminde C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması.

	C3 < 0,9 g/L	C3 ≥ 0,9 g/L	P
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Sodyummmol/L	131,8±4,7	133,6±4,1	0,161 ^t
Potasyummmol/L	4,5±0,7	4,4±0,8	0,722 ^m
LDH U/L	2322,4±935,9	1906,2±675,9	0,083 ^t
AST U/L	130,5±120,6	78,1±45,8	0,114 ^m
ALT U/L	107,1±82,7	92±184,2	0,079 ^m
Albümin dg/L	2,8±0,5	3,1±0,5	0,428 ^t
Ürik Asit mg/dl	10,3±4,6	8,8±4,0	0,253 ^t
Bilirubin mg/dl	0,6±0,3	0,8±0,6	0,525 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney u test

C3 düşüklüğü saptanan 20 hastanın 17'si (%85) diyaliz tedavisine ihtiyaç duyarken C3 kompleman düşüklüğü olmayan 27 hastanın 15'i (%55,6) diyaliz tedavisine ihtiyaç duymuştur. C3 düşüklüğü olan hastalarda diyaliz tedavisi gereksiniminin istatistiksel olarak daha yüksek oranda olduğu ($p=0.032$) saptanmıştır (Şekil 4.3). C3 düşüklüğü saptanan 20 hastanın oligoanürik gün sayısı $9,8\pm7,7$ iken; C3 kompleman düşüklüğü olmayan 27 hastanın oligoanürik gün sayısı $4,9\pm6,8$ olarak anlamlı farklılık ($p=0.024$) göstermiştir.



Şekil 4.3. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların renal replasman tedavi alma oranları

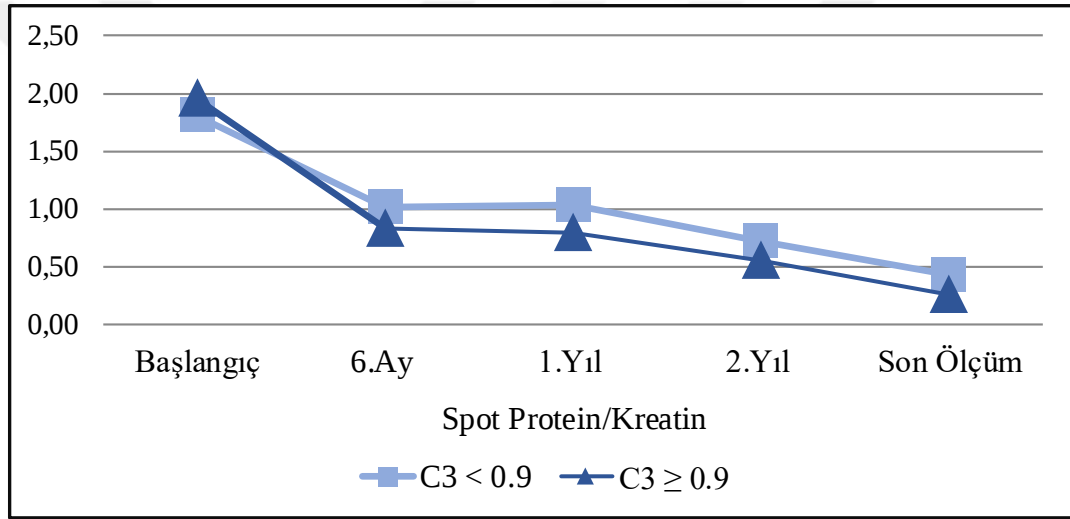
İzlemin 6. ayında C3 düşüklüğü olan 20 hastanın 5'inde (%25) proteinüri mevcut iken; C3 düşüklüğü olmayan 27 hastanın 2'sinde (%7,4) proteinüri mevcuttu. İzlemin 1. yılında C3 düşüklüğü olan 20 hastanın 4'ünde (%20) proteinüri varken; C3 düşüklüğü olmayan olan 27 hastanın 2'sinde (%7,4) proteinüri görüldü. Son ölçümde C3 düşüklüğü olan 20 hastanın 5'inde (%25) proteinüri mevcut iken; C3 düşüklüğü olmayan 27 hastanın 2'sinde (%7,4) proteinüri mevcuttur. C3 düşüklüğü olan hastalar ile C3 düşüklüğü olmayan

hastalar proteinüri açısından karşılaştırıldığında C3 düşüklüğü olan hastaların izlemin 6. ayı, 1. yılı ve son kontrollerinde proteinüri değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.001$, $p=0.004$ ve $p=0.016$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların spot protein/kreatinin karşılaştırması.

Spot Protein/Kreatinin (mg/mg)	C3 < 0,9 g/L	C3 ≥ 0,9 g/L	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Başlangıç	6,6±7,4	5,2±7,9	0,106 ^m
6. ay	0,5±0,2	0,3±0,2	0,001 ^m
1.yıl	0,4±0,2	0,5±1,1	0,004 ^m
2.yıl	0,3±0,2	0,4±0,9	0,079 ^m
Son ölçüm	0,5±0,7	0,4±1,0	0,016 ^m

^m Mann-whitney u test



Şekil 4.4. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların spot protein/kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastalar kan basıncı yüksekliği ve GFR düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p \geq 0.05$) (Tablo 4.10)(Tablo 4.11). C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastalar proteinüri açısından karşılaştırıldığında C3 kompleman düşüklüğü olan grupta proteinüri oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,016$) (Şekil 4.5).

Tablo 4.10. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların kan basıncı açısından karşılaştırması.

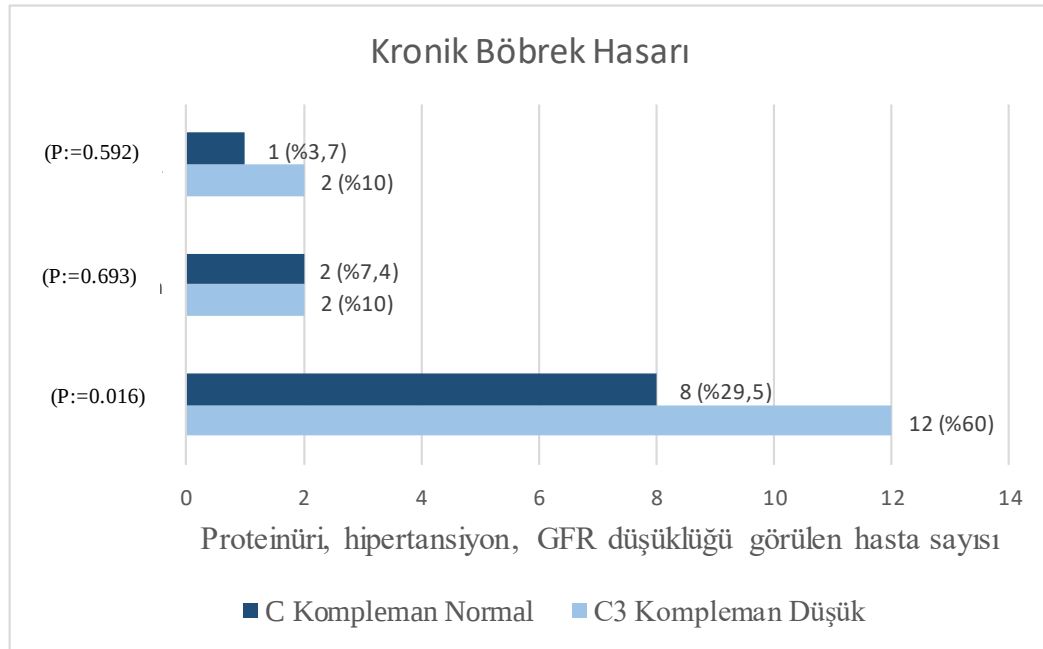
Hipertansiyon ml/dk/1,73 m ²		C3 < 0.9 g/L	C3 ≥ 0.9 g/L	p
		n (%)	n (%)	
Başlangıç	Yok	4 (%20)	4 (%14,8)	0,64 ^{X²}
	Var	16 (%80)	23 (%85,2)	
6.Ay	Yok	12 (%63,2)	21 (%77,8)	0,278 ^{X²}
	Var	7 (%36,8)	6 (%22,2)	
1.Yıl	Yok	15 (%78,9)	21 (%77,8)	0,925 ^{X²}
	Var	4 (21,1)	6 (%22,2)	
2. Yıl	Yok	11 (%68,8)	19 (90,5)	0,095 ^{X²}
	Var	5 (%31,3)	2 (%9,5)	
Son Ölçüm	Yok	17 (%85)	24 (%88,9)	0,693 ^{X²}
	Var	3 (%15)	3 (%11,1)	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)/^N MCNemar

Tablo 4.11. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların GFR açısından karşılaştırması.

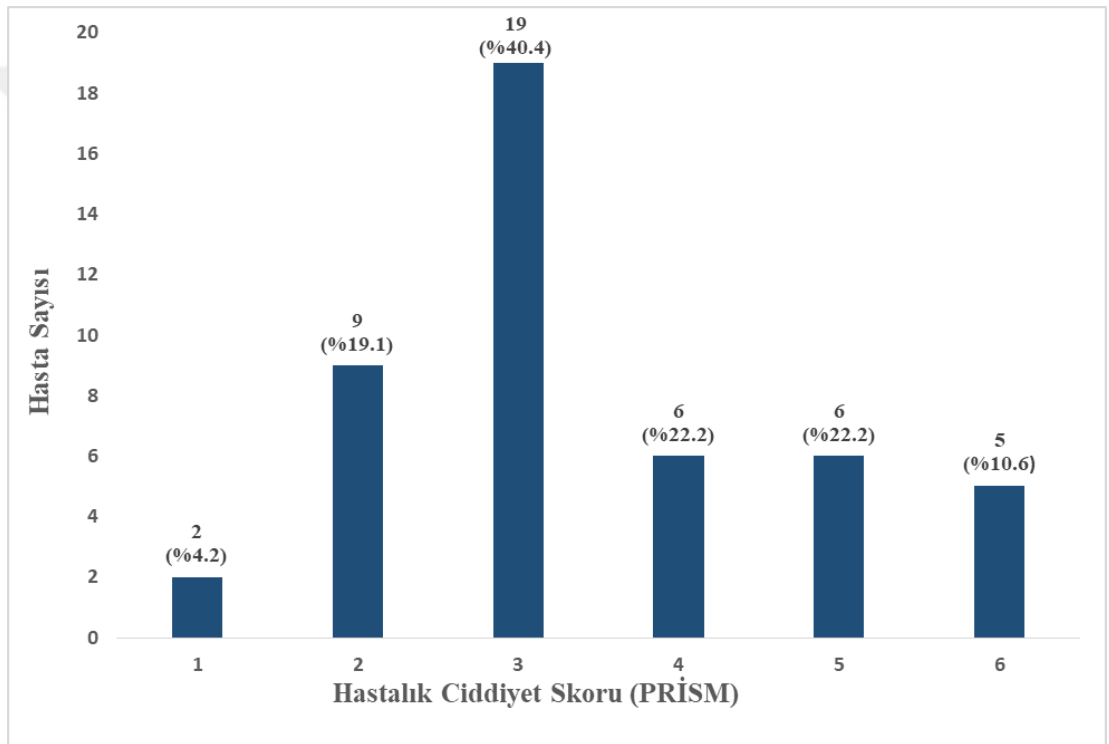
Glomerüler Filtrasyon Hızı	C3 < 0.9 g/L	C3 ≥ 0.9 g/L	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Başlangıç	23,2±17,3	22,0±20,9	0,287 ^m
6. ay	123,9±34,1	134,1±39,8	0,113 ^m
1. yıl	126,4±30,5	129,5±36,1	0,623 ^m
2. yıl	128,2±24,4	128,7±34,7	0,592 ^m

^m Mann-Whitney u test

**Şekil 4.5. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların renal hasar oranları**

4.4. AKUT HASTALIK DÖNEMİNDE C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜ OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN HASTALIK CİDDİYET SKORLAMASI

Akut dönemde hasta kayıtlarından elde edilen klinik ve laboratuvar verilerine göre C3 düşüklüğü olan ve olmayan iki hasta grubuna da Hastalık Ciddiyet Skorlaması (PRİSM) uygulandı. Hastalık ciddiyet skoru 1 olan 2 hasta (%4,2), 2 olan 9 hasta (%19,1), 3 olan 19 hasta (%40,4), 4 olan 6 hasta (%12,7), 5 olan 6 hasta (%12,7), 6 olan 5 hasta (%10,6) saptanmıştır. Hasta grubunun tanı anındaki klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre uygulanan Hastalık Ciddiyet Skorlaması dağılımı Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Hastalık ciddiyet skorlaması dağılımı

Hastalar akut dönemdeki laboratuvar ve klinik durumlarına göre hastalık ciddiyet skorlaması yapılarak < 4 puan ve ≥ 4 puan üstü grup olarak 2 grup oluşturulduğunda C3 düşüklüğü olan hastaların 8'i (%40) < 4 puan altında ve 12'si (%60) ≥ 4 puan almıştır. C3 düşüklüğü olmayan hastaların ise 22'si (%81,5) < 4 puan altında ve 5'i (%18,5) ≥ 4 puan almıştır. C3 düşüklüğü olan hastaların hastalık ciddiyet skoru $4.00 \pm 1,4$ C3 düşüklüğü olmayan hastaların hastalık ciddiyet skoru $3,0 \pm 1,9$ saptanmıştır ($p=0.007$) (Tablo 4.12).

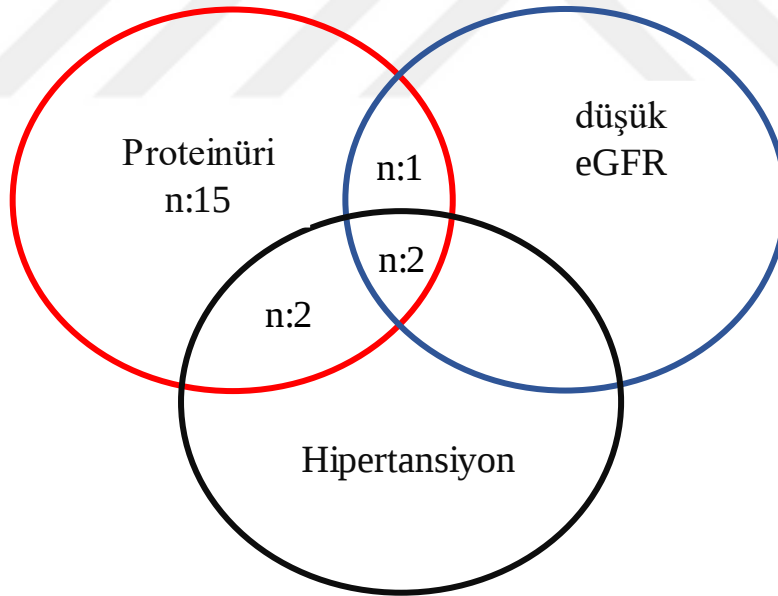
Tablo 4.12. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların hastalık ciddiyet skorlaması dağılımı.

Hastalık Ciddiyet Skoru	C3 < 0.9 g/L	C3 ≥ 0.9 g/L	p
	n (%)	n (%)	
≥4 puan	12 (60)	5 (18,5)	0.007 ^m
<4 puan	8 (40)	22 (%81,5)	

^m Mann-Whitney u test

4.5. İZLEMDE C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜ OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN KRONİK BÖBREK HASARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmaya göre son kontrollerde yapılan tetkik ve muayene verilerine bakıldığında 20 hastada proteinüri, 3 hastada eGFR düşüklüğü (eGFR değerinin <90ml/dk/1.73m² olması) ve 4 hastada hipertansiyon saptandı. 2 hastada proteinüriye GFR’de düşüklük ve hipertansiyon eşlik etmekte, 1 hastada proteinüriye GFR’de düşüklük ve 2 hastada proteinüriye hipertansiyon eşlik etmekteydi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Son İzlemde Kronik böbrek hasarı saptanan hastaların bulgulara göre dağılımı

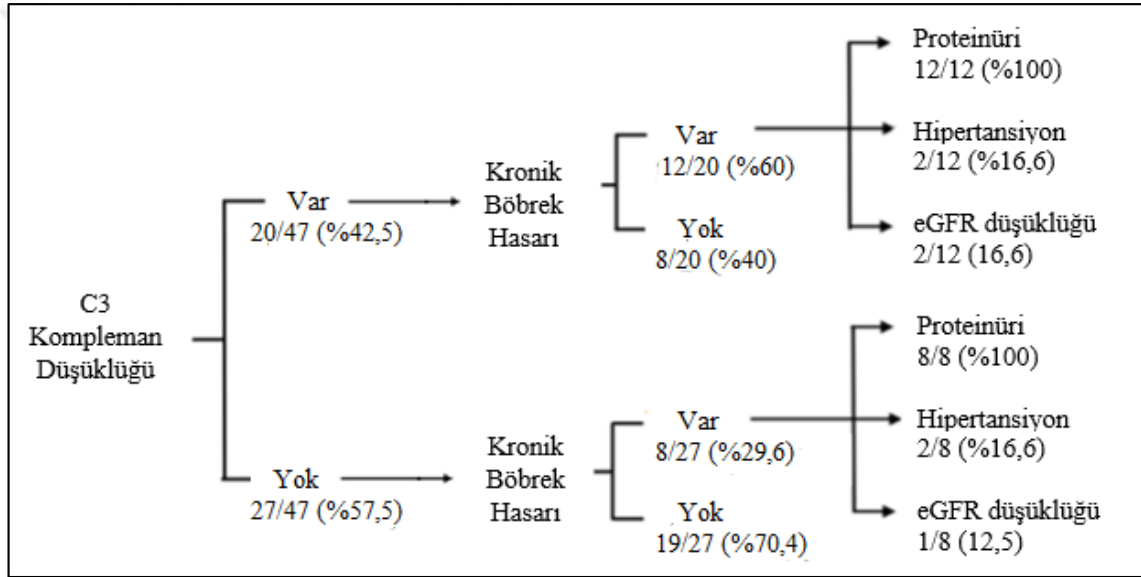
İzlemde C3 kompleman düşüklüğü olan 20 hastanın 12’sinde (%60), C3 kompleman düşüklüğü olmayan 27 hastanın 8’inde (29,6) kronik böbrek hasarı bulguları ortaya çıktı. C3 kompleman düşüklüğü olan 20 hastanın 12’sinde (%60) proteinüri, 2 hastada hipertansiyon (%10) ve 2 hastada GFR düşüklüğü (%10) saptanmıştır. C3 kompleman düşüklüğü olmayan 8 hastada proteinüri (%29,5), 2’sinde hipertansiyon (%7,4) ve 1 hastada (%3,7) GFR

düşüklüğü meydana gelmiştir (Tablo4.13). İzlemde proteinüri, hipertansiyon ve eGFR düşüklüğü gelişen hasta sayıları Şekil 4.8’de gösterildiği gibidir.

Tablo 4.13. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların kronik böbrek hasarı açısından karşılaştırması.

Kronik Böbrek Hasarı	C3 < 0.9 g/L	C3 ≥ 0.9 g/L	p
	n (%)	n (%)	
Proteinüri	12 (%60)	8 (%29,5)	0,016^m
Hipertansiyon	2 (%10)	2 (%7,4)	0,693 ^m
eGFR <90ml/dk/1.73m ²	2 (%10)	1 (%3,7)	0,592 ^m
Toplam	20	27	0.022^t

^tBağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney u test



Şekil 4.8. C3 kompleman düşüklüğü olan ve olmayan hastaların renal hasar oranları

Kronik böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların akut dönemde oligoanürik gün sayıları karşılaştırıldığında kronik böbrek hasarı gelişen hastaların oligoanürik gün sayısı $9,9 \pm 8$ kronik böbrek hasarı gelişmeyen hastaların oligoanürik gün sayısı $4,9 \pm 6,6$ saptanmıştır ($p=0.021$) (Tablo 4.14) .

Tablo 4.14. Kronik böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların diyaliz ve oligoanürik gün gün sayılarının karşılaştırılması.

	Kronik Böbrek Hasarı (-)	Kronik Böbrek Hasarı (+)	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Diyaliz Süresi	9,4±6	13,5±9,8	0,163 ^t
Oligoanürik Gün	4,9±6,6	9,9±8	0,021 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney u test

İzlemde KBH gelişen hastalarda hastalık ciddiyet skoru yüksek bulunmuştur (p=0,009) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kronik böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların hastalık ciddiyet skoru.

	Kronik Böbrek Hasarı (-)	Kronik Böbrek Hasarı (+)	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
PRISM skoru	3,0±1,4	3,95±1.15	0,009 ^m

^m Mann-Whitney u test

Kronik böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların nöbet geçirme, plazma değişimi, eculizumab kullanımı, YBÜ'e yatışı ve mortalite oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p \geq 0.05$) saptanmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kronik böbrek hasarı olan ve olmayan hastaların izlemdeki klinik ve tedavi durumlarının karşılaştırılması.

		Kronik Böbrek Hasarı (-)	Kronik Böbrek Hasarı (+)	p
		Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Diyaliz	Yok	11 (%40,7)	4 (%20)	0,132 ^{X²}
	Var	16 (%59,3)	16 (%80)	
Nöbet	Yok	23 (%85,2)	18 (%90)	0,625 ^{X²}
	Var	4 (%14,8)	2 (%10)	
Plazma Değişimi	Yok	26 (%96,3)	19 (%95)	1,000 ^{X²}
	Var	1 (%3,7)	1 (%5)	
Eculizumab Kullanımı	Yok	24 (%88,9)	16 (%80)	0,397 ^{X²}
	Var	3 (%11,1)	4 (%20)	
Antikonvülzan Kullanımı	Yok	24 (%88,9)	18 (%90)	0,903 ^{X²}
	Var	3 (%11,1)	2 (%10)	
Çocuk YBÜ Yatış	Yok	9 (%33,3)	5 (%25)	0,537 ^{X²}
	Var	18 (%66,7)	15 (%75)	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında HÜS akut böbrek hasarının en önemli nedenlerinden birisidir. HÜS nedenleri arasında STEC ilişkili HÜS en sık görülen etiyoloji olmakla birlikte özellikle C3 düşüklüğü ile seyreden ve kompleman mutasyonlarında sekonder oluşan atipik HÜS de çocuk hastalarda sık görülmektedir (24). Bununla birlikte STEC-HÜS hastalarında akut dönemde geçici C3 düşüklüğü görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda C3 düşüklüğü olan STEC ilişkili HÜS hastalarının akut dönemde daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda öncelikle akut dönemde C3 düşüklüğü olan hastaların klinik gidişini belirlemeyi ve izlemde renal hasar riskini belirlemeyi amaçladık

Çalışmaya katılan hastaların 20'sinde (%43) C3 kompleman düşüklüğü saptadık. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Karsinova ve ark.'ın 33 STEC-HÜS hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada da hastaların %54'ünde C3 düşüklüğü saptanmıştır (25). Karsinova ve ark yaptığı çalışmada C3 düşüklüğü yüzdesinin daha yüksek olması alt sınır değerin 0,82 g/L alınması ile ilgili olabilir. Giuseppe ve ark. yaptığı 68 STEC-HÜS hastası üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada çalışmamızdaki orana benzer şekilde hastaların %40'ında C3 kompleman düşüklüğü saptanmıştır. Çalışmamızda C4 düşüklüğü olan 8 hastada C3 düşüklüğünün de olduğu görülmüştür. Çarçaflich ve ark'ın sepsis tablosundaki hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalarda C4 aktivasyonunda artışa bağlı C4 seviyesinde düşüşün meydana geldiğini saptamışlardır (26).

Ekstrarenal tutulum olan hastalarda klinik gidiş akut dönemde daha ağır seyretmektedir (3). Alejandro ve ark yaptığı bir çalışmada C3 düşüklüğünde ekstrarenal tutulum oranında artış olduğu saptanmıştır (3). Giuseppe ve ark yaptığı çalışmada C3 düşüklüğü ile nörolojik tutulum arasında korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada şiddetli nörolojik semptomu olan STEC-HÜS hastalarına eculizumab kurtarma tedavisi verilmiştir. Tedavi verilen hastaların C3 değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (18). Çalışmamızda ekstrarenal tutulum ile C3 düşüklüğü arasında ilişki bulamadık.

Akut dönemde serum lökosit sayısı yüksekliğinin risk faktörü olduğu bilinmektedir (7). C3 düşüklüğü olan hastalarda lökosit sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır(3). Çalışmamızda C3 kompleman düşüklüğü olan hasta grubunda akut dönemde en yüksek

lökosit ve nötrofil değerleri C3 normal hastalara kıyasla yüksek saptanmıştır. Myda ve ark. yaptığı bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde C3 düşüklüğü olan hasta grubunda lökosit değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum bağışıklık sisteminin hiperaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (7). Son yıllarda yapılan yayınlarda akut dönemde saptanan yüksek lökosit sayısının mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Rajal ve ark. (27) 770 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada en yüksek lökosit sayısının yüksek olmasının mortalite ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızın hasta sayımızın az olması sebebi ile sonuçlar kısıtlıdır. Bir hastada mortalite gerçekleşmiş olup hastanın izlemde yüksek lökosit sayısının olduğu saptanmıştır.

Gabriela ve ark (28) yaptığı bir çalışmada STEC-HÜS hastalarının serumlarında nötrofil aktivasyonu yapan IL-8 ve TNF α oranının arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da klinik gidişatı daha kötü olan C3 düşüklüğü saptanan hasta grubunda en yüksek nötrofil sayısının C3 normal gruba kıyasla daha yüksek olduğunu saptadık. Bu durum nötrofil hücrelerinin inflamatuvar yolları uyarması ve sitotoksik etkisinin olması ile ilişkili olabilir.

Shiga toksin endotel hasarı oluşturarak ve kompleman kaskadını aktive ederek trombotik mikroangiopatiye sebep olmaktadır ve renal hasar meydana gelmektedir (2, 29). Shiga toksin sitotoksiste dışında kompleman sistemini doğrudan da aktive edebilmektedir. Bununla birlikte terminal kompleman kompleksi oluşumuna sebep olmaktadır. Shiga toksin Faktör H'a bağlanarak hücre yüzeyindeki kofaktör aktivitesini azaltmaktadır. Ayrıca shiga toksin membrana bağlı olarak bulunan kompleman regülatör görevi olan CD59 ve kompleman ve pıhtılaşma regülatörü trombomodülinin glomerüler endotel hücrelerinde ekspresyonunda azalmaya sebep olmaktadır (30). Shiga toksin kompleman düzenleyici proteinlere etki ederek kontrolün bozulmasına ve kompleman hiperaktivasyonuna neden olmaktadır (30).

Hemolitik üremik sendromdaki protrombotik süreç; endotel hücrelerinde hasar sonucu ortaya çıkan subendotelyal hücre proteinleri ile trombosit hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerin etkileşimi ile aktive olur. Shiga toksin ile glomerüler endotel hücrelerinin uyarılması sonucu P-Selektinler lökosit hücreleri bağlanma ve göçünü artırır (31). P-Selektinler ayrıca C3'ü bağlayabilir, aktive edebilir, C3a ve C3b olarak hidrolize edebilir (32). Sonuç olarak hemolitik üremik sendromun patogenezinde protrombotik ve proinflamatuvar yollar ile ilişkili çok komplike bir mekanizma söz konusudur. Shiga toksin hemolitik üremik sendromda alternatif kompleman yolu aktivasyonu söz konusudur. Akut dönem esnasında hipokomplementeminin (C3 düşüklüğü) meydana gelmesi, C3a, C3b, C3c,

C3d ve C5b-9 gibi kompleman ürünlerinin plazmada birikiyor olması bu durumu kanıtlamaktadır (31,32).

Shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendrom hastalarında akut dönemde renal replasman ihtiyacı olabilmektedir. Bu oran literatürde %60 olarak belirtilmektedir (27). Son yıllarda yapılan yayınlarda C3 kompleman düşüklüğü olan hastaların diyaliz ihtiyacının daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (27). Bizim çalışmamızda hastaların 32'sinin (%68) diyaliz ihtiyacı olmuştur. Kompleman C3 düşüklüğü olan hastalarda diyaliz ihtiyacı (%85), C3 normal hastalara (%55) göre daha yüksekti. Çalışmamızla benzer şekilde Karsinavo ve ark.'ın (25) 33 STEC HÜS hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada 24 hastanın (%72) diyaliz ihtiyacı olmuştur. Diyalize ihtiyaç duyan hastaların C3 kompleman değerinin medyan değeri 0,7 g/L saptanırken diyalize ihtiyaç duymayan hastaların C3 kompleman medyan değeri 0,94 g/L olarak saptanmıştır. Giuseppe Stefano ve ark.'ın 68 STEC HÜS hastaları üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada çalışmamıza benzer şekilde C3 kompleman düşüklüğü olan grupta renal replasman ihtiyacı %74 oranında iken C3 düşüklüğü olmayan grupta %46 saptanmıştır (18).

Oligoanüri HÜS prognozunda önemli rol göstericilerden birisidir. Ferraris ve ark.'ın (33) yaptığı bir çalışmada oligoanüri ile başvuran hastaların C3 kompleman değerlerinin daha düşük; C5-b kompleksinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna bağlı olarak hiperkomplementemi meydana gelerek C5-b kompleksinde birikme ve C3 düşüklüğüne sebep olmaktadır. Çalışmamızda C3 kompleman düşüklüğü olan hastaların oligoanürik gün sayılarının daha uzun olduğu saptanmıştır.

Shiga toksin ilişkili hemolitik üremik sendromda uzun vadede böbrek hasarı gelişebilmektedir. Kronik renal hasar bulgularından en sık proteinüri (%15-30) görülmektedir (34). Bizim çalışmamızda da literatürdeki veriler ile uyumlu olarak en az 1 yıllık izlem süresinde C3 düşüklüğü olan hastalarda kronik renal hasar bulgularından proteinürinin daha yüksek oranda saptandığını gösterdik. C3 kompleman düşüklüğü olan hasta grubunda proteinüri oranı %60 iken; C3 kompleman düşüklüğü olmayan grupta bu oran %29,5'di. Bu sonuç kronik renal hasar gelişimi açısından C3 kompleman düşüklüğünün önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Pollack ve arkadaşları tarafından oluşturulan PRISM hastalık şiddet skorlaması hastaların akut dönemdeki klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak yapıldığında C3 düşüklüğü olan hastaların skorlama değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (23). C3 kompleman düşüklüğü olan 20 hastanın 12'sinde (%60) prism değeri >4 saptanırken; C3

kompleman dūřūklūđū olmayan 27 hastanın 5'inde (% 18.5)'da prism deđeri >4 saptanmıřtır. C3 kompleman dūřūklūđūnūn daha kōtū renal gidiřatı gōsterdiđi gibi bařvuruda yapılan Prism skorlaması da renal prognoz iēin bir belirteē olarak kullanılabilir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda STEC-HÜS hastalarının %43'ünde C3 düşüklüğü saptadık.
2. Kompleman C3 düşüklüğü ile akut TMA atağı sırasındaki en yüksek serum lökosit ve nötrofil değerleri arasında pozitif ilişki olduğu görüldü.
3. Kompleman C3 düşüklüğü olan hastaların renal replasman ihtiyacı ve oligoanürik oldukları gün sayısı daha fazlaydı.
4. Çalışmamızda C3 düşüklüğü olan hastalarda kronik böbrek hasarı belirteci olan proteinürinin görülme oranı daha yüksekti.
5. Kompleman C3 düşüklüğü ile kronik böbrek hasar göstergesi olan glomerüler filtrasyon hızı ve hipertansiyon arasında ilişki bulamadık.
6. Çalışmamızda C3 düşüklüğü olan grupta başvuruda yapılan hastalık ciddiyet skorlamasının (PRISM) daha yüksek olduğunu gösterdik.
7. Hemolitik üremik sendrom hastalığı olan çocuklarda C3 kompleman değerine bakmak prognozda yol gösterici olması sebebi ile tanı alan her hastanın C3 kompleman değerinin değerlendirilmesi fayda sağlayacaktır.
8. Hemolitik üremik sendrom hastalarında izlemde proteinüri, GFR düşüklüğü ve hipertansiyon gelişebilmesi sebebi ile nefroloji izlemlerine devam etmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- Ylinen E, Salmenlinna S, Halkilahti J, 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):1749-1759.
- 2- Bhandari J, Rout P, Sedhai YR. Hemolytic Uremic Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 19, 2023.
- 3- Balestracci A, Meni Bataglia L, Toledo I, Beaudoin L, Alvarado C. C3 levels and acute outcomes in Shiga toxin-related hemolytic uremic syndrome [published correction appears in *Pediatr Nephrol*. 2020 Feb;35(2):347.
- 4- Cobenaş CJ, Lombardi LL, Perevra P, et al. Hypoalbuminemia: a risk factor in patients with STEC-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(9):2739-2746.
- 5- Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12):2495-2507.
- 6- Hua Y, Chromek M, Frvkman A, et al. Whole-genome characterization of hemolytic uremic syndrome-causing Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Sweden. *Virulence*. 2021;12(1):1296-1305.
- 7- Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12):2495-2507.
- 8- Ardissino G, Salardi S, Colombo E, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. 2016;175(4):465-473.
- 9- Ağbaş A, Göknaş N, Akıncı N, et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome in Istanbul in 2015: outcome and experience with eculizumab. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(12):2371-2381.
- 10- Ekinci Z, Candan C, Alpav H, et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr*. 2013;55(3):246-252.
- 11- Luna M, Kamariski M, Principi I, Bocanegra V, Vallés PG. Severely ill pediatric patients with Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) who suffered from multiple organ involvement in the early stage. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(6):1499-1509.
- 12- Avdonin PP, Blinova MS, Generalova GA, Emirova KM, Avdonin PV. The Role of the Complement System in the Pathogenesis of Infectious Forms of Hemolytic Uremic Syndrome. *Biomolecules*. 2023;14(1):39. Published 2023 Dec 2
- 13- Buelli S, Locatelli M, Carminati CE, et al. Shiga Toxin 2 Triggers C3a-Dependent Glomerular and Tubular Injury through Mitochondrial Dysfunction in Hemolytic Uremic Syndrome. *Cells*. 2022;11(11):1755. Published 2022 May 26.
- 14- Liu Y, Thaker H, Wang C, Xu Z, Dong M. Diagnosis and Treatment for Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Toxins (Basel)*. 2022;15(1):10. Published 2022 Dec 23.
- 15- Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1791-1798.
- 16- Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1407-1410.
- 17- Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(6):919-925.
- 18- Netti GS, Santangelo L, Paulucci L, et al. Low C3 Serum Levels Predict Severe Forms of STEC-HUS With Neurologic Involvement. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:357. Published 2020 Jun 26.
- 19- Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatri Ars*. 2015;50(2):73-82. Published 2015 Jun 1. doi:10.5152/tpa.2015.2297

- 20- González Celedón CM, Carrillo Verdugo D, Peredo Guerra MS, et al. Hipertensión Arterial en Pediatría. Rol de la Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) [Arterial Hypertension in Pediatrics. Role of Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM)]. *Andes Pediatr.* 2023;94(5):577-587.
- 21- Ardissino G, Tel F, Testa S, et al. A simple prognostic index for Shigatoxin-related hemolytic uremic syndrome at onset: data from the ItalKid-HUS network. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1667-1674.
- 22- Mvojini S, Michihata N, Shoji K, et al. Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan. *J Infect Chemother.* 2023;29(6):610-614.
- 23- Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1988;16(11):1110-1116.
- 24- Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood.* 2017;129(21):2847-2856.
- 25- Karnisova L, Hradsky O, Blahova K, et al. Complement activation is associated with more severe course of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome, a preliminary study. *Eur J Pediatr.* 2018;177(12):1837-1844.
- 26- Charchafli J, Rushbrook J, Worah S, Zhang M. Activated Complement Factors as Disease Markers for Sepsis. *Dis Markers.* 2015;2015:382463.
- 27- Mody RK, Gu W, Griffin PM, et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr.* 2015;166(4):1022-1029.
- 28- Fernández GC, Rubel C, Barrionuevo P, et al. Phenotypic markers and function of neutrophils in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(5):337-344.
- 29- Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, et al. Hyperuricemia: an unrecognized risk factor for kidney-related sequelae in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(5):1547-1557.
- 30- Orth-Höller D, Würzner R. Role of complement in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-Induced hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(4):503-507.
- 31- Karpman D, Ståhl AL. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Pathogenesis and the Host Response. *Microbiol Spectr.* 2014;2(5):10.1128/microbiolspec.EHEC-0009-2013.
- 32- Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol.* 2011;187(1):172-180.
- 33- Ferraris JR, Ferraris V, Acquier AB, et al. Activation of the alternative pathway of complement during the acute phase of typical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2015;181(1):118-125.
- 34- Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(11):2097-2105.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : E-10840098-202.3.02-3387
Konu : Etik Kurulu Kararı

05/06/2024

Sayın Prof. Dr. Cengiz Candan

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz ‘Shiga Toksin ilişkili Hemolitik Üremik Sendromda C3 Kompleman Düşüklüğünün Prognoz ile ilişkisi’ isimli başvurunuz Etik Kurulumuzca değerlendirilerek uygun görülmüş olup Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden B7BBB093X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Esra KAN
Tel: 5461 E-Posta: esra.kan@medipol.edu.tr



EK 1 (Devam): ETİK KURUL KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Shiga Toksin İlişkili Hemolitik Üremik Sendromda C3 Kompleman Düşüklüğünün Prognoz ile İlişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Cengiz Candan			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 562	Tarih: 22.05.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden B7BBB093X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

EK 1 (Devam): ETİK KURUL KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOGU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YIGİT	Biyostatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden B7BBB093X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

EK 2: İNTİHAL RAPORU

SHIGA TOKSİN İLİŞKİLİ HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMDA C3 KOMPLEMAN DÜŞÜKLÜĞÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%17

BENZERLİK ENDEKSİ

%16

İNTERNET KAYNAKLARI

%6

YAYINLAR

%6

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%7

2

downloads.hindawi.com

İnternet Kaynağı

%1

3

turkpediatri.org.tr

İnternet Kaynağı

%1

4

Submitted to Bahcesehir University

Öğrenci Ödevi

%1

5

Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

6

Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

7

cocuknefroloji.org

İnternet Kaynağı

<%1

8

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%1

9

dspace.trakya.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1