

Hemolitik Üremik Sendrom; 10 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Hemolytic Uremic Syndrome; 10 Year Single Center Experience

Ayşe Seda PINARBAŞI¹ Sibel YEL² Neslihan GÜNAY² Muammer Hakan POYRAZOĞLU²
Aynur BALABAN² İsmail DURSUN² Zübeyde GÜNDÜZ³ Ruhan DÜŞÜNSEL⁴

ÖZ

Amaç: Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterize bir tablodur. Şiga toksini üreten *Escherchia coli* ilişkili HÜS (STEC-HÜS) çocuklarda en sık nedendir. Farklı dönemlerde salgınlar şeklinde karşımıza çıkan HÜS vakalarında son yıllarda merkezimizde de artış görülmüştür ve bu yazımızda on yıllık HÜS ile takipli hastaların klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

Araçlar ve Yöntem: 2008-2018 yılları arasında HÜS tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru klinik bulguları, başvuru anında ve hastalığın akut fazında hematolojik ve biyokimyasal bulguları, kompleman değerleri, HÜS'e bağlı organ tutulumları, uygulanan tedaviler ve böbrek yerine koyma tedavileri değerlendirildi.

Bulgular: Kırk üç hasta çalışmaya alındı. Hastaların %86'sında ishal öyküsü vardı ve bu hastaların yarısında ishal kanlı idi. Nörolojik tutulum hastaların %30'unda vardı. On sekiz hastaya ekulizumab tedavisi verildi. Ekulizumab tedavisi alan hastaların proteinüri, hipertansiyon gibi böbrek hastalığının progresyonunu gösteren parametreleri daha belirgin idi. İki hastada takipte son dönem böbrek yetmezliği gelişti.

Sonuç: Akut böbrek hasarının önemli bir nedeni olan HÜS çocuk hastalarda en sık ishal ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır. Nörolojik tutulum en sık böbrek dışı tutulum şeklidir. Hastaların çoğunda (%70) böbrek yerine koyma tedavisine gereksinim duyulmakta ve ekulizumab tedavisini progresyonu kötü olan olgularda daha sık kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ekulizumab; hemolitik üremik sendrom; pediatri

ABSTRACT

Purpose: Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a clinical syndrome characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Shiga toxin producing *Escherchia coli*-associated HUS (STEC-HUS) is the most common cause in children. In recent years, an increase has been observed in our center in the cases of HUS, which appeared as outbreaks in different periods, and in this study, the clinical characteristics of patients with HUS were evaluated.

Materials and Methods: Patients diagnosed with HUS between 2008-2018 were included in the study. The demographic characteristics of the patients, clinical findings at admission, hematological and biochemical findings at the time of admission and in the most active period of the disease, complement values, organ involvement due to HUS, applied treatments and kidney replacement treatments were evaluated.

Results: Forty-three patients were included in the study. 86% of the patients had a history of diarrhea and half of these patients had diarrhea with blood. Neurological involvement was present in 30% of the patients. Eighteen patients were given ecuzumab treatment. Parameters showing the progression of kidney disease such as proteinuria and hypertension were more prominent in patients who received ecuzumab treatment. End-stage kidney disease developed in two patients during follow-up.

Conclusion: HUS, which is an important cause of acute kidney damage, is most frequently associated with diarrhea in pediatric patients. Neurological involvement is the most common extra-renal manifestation. Kidney replacement therapy is required in most patients (70%) and ecuzumab therapy is used more frequently in severe cases.

Keywords: ecuzumab; hemolytic uremic syndrome; pediatrics

Gönderilme tarihi: 21.03.2021; Kabul edilme tarihi: 24.08.2021

¹ Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

³ Kayseri Acıbadem Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

⁴ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: İsmail Dursun, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye.
e-posta: drismaildursun@gmail.com

Makaleye atf için: Pınarbaşı AS, Yel S, Günay N, Poyrazoğlu MH, Balaban A, Dursun İ, Gündüz Z, Düşünsel R. Hemolitik üremik sendrom; 10 yıllık tek merkez deneyimi. Ahi Evran Med J. 2022;6(1):32-39. DOI: 10.46332/aemj.874209

GİRİŞ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarı ile karakterize bir tablodur.¹⁻³ İlk olarak 1955 yılında Gasser C ve ark⁴ tarafından tanımlanmıştır. Hemolitik üremik sendrom sınıflaması zaman içinde değişmiş ve günümüzde primer/sekonder HÜS olarak gruplandırılmaya başlanmıştır.³⁻⁶ Çocuklarda HÜS'e en sık enfeksiyöz etkenler sebep olmaktadır. Enfeksiyon ilişkili olguların %85-90'nından şiga-toksin üreten *Escherichia coli* (STEC-HÜS) sorumludur.^{1,2,7,8} Sıklıkla altı ay ile beş yaş arasında saptanmaktadır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da <15-18 yaş altında yıllık vaka 100.000 çocukta 0.6-0.8 vaka iken <3-5 yaş altında ise 100.000 çocukta 1.9-2.9 vaka olarak görülmektedir.⁸ Farklı dönemlerde salgınlara da neden olmaktadır. Örneğin 2011 yılında Almanya'da büyük bir STEC-HÜS salgını görülmüştür. Bu salgında 845 STEC-HÜS vakası saptanmış ve ilginç olarak olguların çoğunu erişkinler oluşturmaktaydı.⁹ Ülkemizde de salgın şeklinde olmasa da 2011 yılında¹⁰ ve sonrasında benzer şekilde zaman zaman HÜS vakalarında artma olduğu dikkati çekmiştir. Son dönemde kliniğimizde de HÜS vakalarının arttığını saptamamız üzerine merkezimizde son 10 yılda takip ettiğimiz HÜS vakalarını değerlendirmek için bu çalışmayı planladık.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniğine 2008-2018 yılları arasında HÜS tanısı alan hastalar alındı. Etik kurul komitesinden çalışma için izin alındı (Etik kurul no: 20.03.2019/213). Retrospektif olarak hastaların dosyaları ve hastane veri tabanı tarandı. Hemolitik üremik sendrom tanı kriterleri mikroanjiopatik hemolitik anemi (anemi, retikülositoz, periferik yaymada şistozit varlığı, direkt coombs negatifliği, laktat dehidrojenaz yüksekliği, haptogloblin düşüklüğü), trombositopeni ve akut böbrek hasarı (oliguri-anüri, hiperürisemi, hematüri, proteinüri, böbrek fonksiyon bozukluğu) olarak kabul edildi.^{2,3} Hastaların demografik özellikleri, başvuru klinik özellikleri, başvuru anında ve hastalığın akut fazındaki hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, kompleman de-

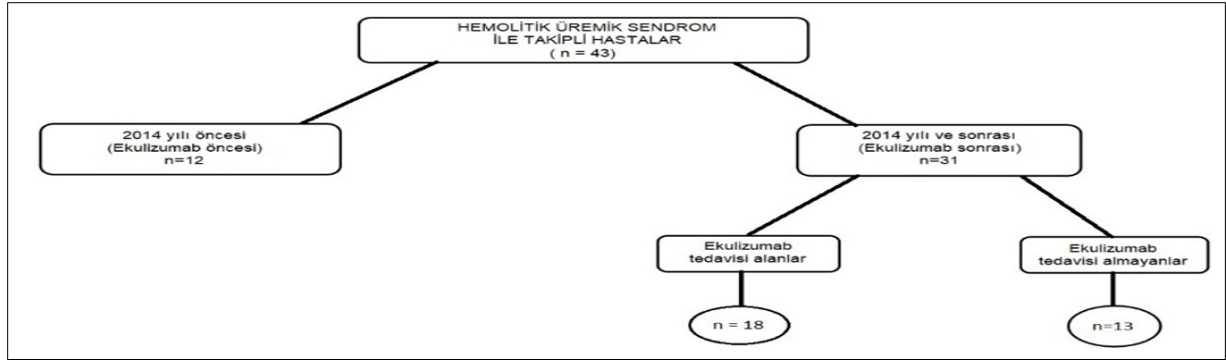
ğerleri, HÜS'e bağlı organ tutulumları, uygulanan tedaviler ve böbrek yerine koyma tedavileri kayıtlardan elde edildi. Teknik problemler/imkansızlıklardan dolayı STEC bakılamayan olgular da çalışmaya alındı. Hastaların oliguri-anüri sürelerine erişilemediği için oliguri-anüri süreleri değerlendirme dışı bırakıldı.

Nefrotik düzeyde proteinüri spot idrarda protein/kreatinin oranının >2 mg/gr üzeri olması veya 24 saatlik idrarda >40 mg/m²/saat olması olarak kabul edildi. Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ise spot idrarda protein/kreatinin oranının 0.2-2 mg/gr arasında olması veya 24 saatlik idrarda 4-40 mg/m²/saat olması olarak kabul edildi. Proteinürinin olmaması ise spot idrarda protein/kreatinin oranının <0.2 mg/gr olması veya 24 saatlik idrarda <4 mg/m²/saat olarak kabul edildi.¹¹ Kronik böbrek hastalığı evreleri KDIGO 2012 kronik böbrek hastalığı kılavuzundaki tahmini GFH sınıflamasına göre yapıldı.¹²

Kliniği stabil olan hastalarda hemoglobin <6 gr/dl ve trombosit <10.000 /mm³ olduğu zaman eritrosit ve trombosit süspansiyonu desteği verildi. Transfüzyon miktarı yüklenme bulguları olmayan hastalarda 10-15 ml/kg olacak şekilde ve yüklenme bulguları olan hastalar için 5 ml/kg olacak şekilde verildi. Çalışma retrospektif olması nedeniyle her hastanın transfüzyon miktarına ulaşamadı bu sebeple kaç kez transfüzyon ihtiyacı olduğu not alındı.

Ekulizumab tedavisi hastanemizde 2014 yılı ve sonrasında kullanılmaya başlanması nedeniyle hastalar önce 2014 yılı öncesinde takip edilen ve sonrasında takip edilenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Daha sonra ise 2014 yılı ve sonrasında takip edilen hastalar ekulizumab tedavisi alıp almadıklarına göre iki gruba ayrılarak verileri istatistiki olarak karşılaştırıldı (Şekil 1).

Hastalar klinik bulguları stabilleşene kadar yatırılarak takip edildiler. Böbrek yerine koyma tedavisi ihtiyacı olmayan ve geçici olarak diyaliz ihtiyacı olan hastalar için hemolizin durduğu, böbrek fonksiyon testlerinin düzeldiği, diürezin sağlandığı zamana kadar (>1 ml/kg/sa), böbrek yerine koyma tedavisine devam edilmesi gereken hastalar için ise hemolizin durduğu ve diyaliz eğitiminin tamamlandığı döneme kadar yatış yapılmıştır.



Şekil 1. Ekulizumab tedavisinin ülkemizde kullanılmaya başlandığı 2014 yılı öncesi ve sonrasına göre hastaların dağılımı

İstatistiksel Analiz

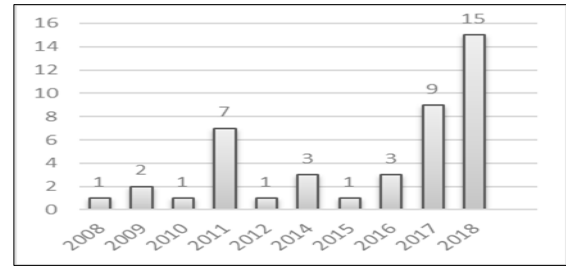
Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile, devamlı değişkenler Student-t testi veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Bütün analizler için Statistical Package for Social Science (SPSS) 22,0 versiyonu kullanıldı.¹³

Sonuçlar

Çalışmaya 2008-2018 yılları arasında takip edilen 43 HÜS hastası alındı. Hastaların ortanca yaşı 27 (min-maks: 4.5-195) aydı ve %53.5'i kız idi. Ebeveynlerin üçünde akraba evliliği vardı ve yedi ailede böbrek hastalığı öyküsü vardı. Hastaların yaşadıkları iller incelendiğinde %34'ü Kayseri, %23'ü Sivas'ta iken %7'si yurtdışında ikamet etmekteydi.

Başvuru yılları incelendiğinde 2011 ve 2017-2018 yıllarında HÜS vakalarında artış olduğu görülmektedir (Şekil 2). Başvuru öncesi semptomların başlangıç süresi ortalama 7 ± 5.4 gün, ortalama yatış süresi 19.7 ± 10.5 gün, yoğun bakım ihtiyacı olan 15 (%34.8) hastanın ortalama yoğun bakım yatış süresi 4.6 ± 3.6 gün idi. Başvuru sırasında hastaların %86'ında ishal, %4.6'sında üst solunum yolu enfeksiyonu, %4.6'sında diğer enfeksiyon öyküsü varken %4.6'sında enfeksiyon bulgusu yoktu. İshal öyküsü olan 37 hastanın 20'sinde (%52) kanlı ishal mevcuttu. Teknik problemler nedeniyle STEC yalnızca 19 (%44.1) hastada çalışılabilirdi. Bu olguların 10'unda (%52.6) kanlı ishal vardı. Kanlı ishali olan hastaların dördünde (%40) STEC pozitif olarak gelirken altısında (%60) negatifti. STEC negatif olan bu altı hastanın beşinde (%83.3) başvuru öncesi antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Toplamda 7 olguda

(%16.3) STEC pozitifliği saptandı. On sekiz hastada (%41.9) başvuru öncesi antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu.



Şekil 2. Hemolitik üremik sendrom ile takip edilen hastaların yıllara göre dağılımı

Hastaların hepsinde hematolojik ve böbrek tutulumu vardı. Nöbet ve letarji şeklinde olmak üzere 13 hastada (%30.2) nörolojik tutulum görüldü. Yapılan kranial görüntülemelerde; dört hastada patoloji saptanmazken, dört hastada posterior reversible ensefalopati sendromu ile uyumlu görünüm vardı. Diğer üç hastada ise beyinin farklı bölgelelerinde difüzyon kısıtlılığı saptandı. Hastaların başvuru sırasında ve hastalığın akut fazındaki ortalama laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalığın akut fazında hastaların hemoglobin ortalamaları 6.53 ± 0.75 g/dl idi ve çoğu hastaya ortalama 2.15 ± 1.6 kez eritrosit süspansiyonu verildi (41 hasta-%95.3). Trombosit süspansiyonu ise 13 hastaya 1.69 ± 1.65 kez verildi. Başvuru sırasında bakılan ve klinik seyri etkileyebilecek beyaz küre sayısı, kompleman gibi değerler Tablo 1'de gösterilmiştir. Anti-hipertansif tedavi ihtiyacı olan 24 hasta (%55.8) vardı ve ortanca anti-hipertansif tedavi süreleri 52.5 gündü (min-max: 10-8640). En çok tercih edilen anti-hipertansif ajan kalsiyum kanal blokleri idi ve 16 hastada (%37.2) kullanılmıştı. On iki hastada tekli, yedi hastada ikili, üç hastada üçlü ve bir hastada dördümlü antihipertansif tedavi ihtiyacı olmuştu. Hastaların %30'unda böbrek yerine koyma tedavisi ihtiyacı ol-

mazken %40'ında hemodiyaliz, %30'unda ise periton diyalizi yapıldı. İki hastaya hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi yapılırken, iki hastaya devamlı böbrek replasman tedavisi uygulandı. Periton diyalizi ortalama 17 gün (min-max: 7-300), hemodiyaliz ise ortalama 6 seans (min-max: 1-312) uygulandı. Plazma değişimi 12 hastaya ortalama 3.58±1.24 seans uygulandı. Bu hastalardan dokuzunda nörolojik tutulum mevcuttu. Beş (%11.6) hastaya plazma tedavisi verildi.

Tablo 1. Başvuru anında ve hastalığın akut fazında hastaların ortalama laboratuvar değerleri

Laboratuvar analizleri	Başvuru anı	Akut faz
Hemoglobin (g/dl)	8.84 ± 1.95	6.53 ± 0.75
Trombosit (mm ³)	113372 ± 125328	74813 ± 63239
Hematokrit (%)	25.6 ± 6.06	19.25 ± 2.76
Retikülosit (%)	3.26 ± 2.44	5.45 ± 3.7
Kreatinin (mg/dl)	3.38 ± 2.27	4.66 ± 2.53
GFH (ml/dk/1.73m ²)	19.7 ± 15.8	13.68 ± 11.72
LDH (U/L)	1886 ± 902	2135 ± 1078
Beyaz Küre Sayısı (µl/ml)	14060 ± 6194	
C3 (MG/DL) (N = 30)	95.82 ± 25.11	
C3 Düşük Hasta Sayısı	14 (% 32.6)	
C4 (MG/DL) (N = 28)	18.59 ± 8.44	
C4 Düşük Hasta Sayısı	5 (% 11.6)	

Merkezimizde 2014 yılından sonra kullanılmaya başlanan C5 monoklonal antikor olan ekulizumab ise 18 hastaya (%41.9) ortalama 2.5 doz (min-max: 1-34) olarak uygulandı. Ekulizumab tedavisinin ortalama başlama süresi ise 10.94±6.02 gün idi. 2014 yılından sonra takip edilen 31 hasta ekulizumab tedavisi alıp almadığına göre iki gruba ayrıldığında ekulizumab tedavisi alan hastaların yatış, nefrotik düzeyde proteinürik olma ve diyaliz sürelerinin daha uzun olduğu görüldü. Bu iki grup arasında hematolojik parametrelerde ve böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddeti açısından fark saptanmadı. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da ekulizumab tedavisi alan hastaların daha büyük yaşta olduğu görüldü (Tablo 2). Kompleman C3 düşüklüğü olan 14 hastadan 12'si 2014 yılı ve sonrasında başvurmuştu ve 7'si (%58.7) ekulizumab tedavisi aldı. Ekulizumab tedavisi alan 18 hasta daha ayrıntılı incelendiğinde bu olguların 14'ünde STEC çalışıldığı ve 5 olguda STEC pozitifliği saptandığı görüldü. Ekulizumab tedavisi alan hastaların klinik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. 2014 yılı ve sonrasında takip edilen ve ekulizumab tedavisi alan/almayan hastaların karşılaştırılması

Değişkenler	Ekulizumab Tedavisi		
	Alan Ortanca(min-maks)	Almayan Ortanca (min-maks)	p
Yaş (Ay)	63.0 (4.5-189.0)	27.5 (15.0-81.0)	0.733
Yatış süresi (Gün)	21 (13-35)	15 (10-19)	<0.001*
Başvuru Değerleri			
Hemoglobin (g/dl)	9.50 (6.50-11.50)	9.33 (7.70-10.6)	0.262
Hematokrit (%)	26.5 (19.9-34.1)	27.65 (24.0-33.5)	0.840
Retikülosit (%)	2.18 (0.93-7.47)	2.47 (1.72-14.72)	0.057
Lökosit (µl/ml)	12350 (9070-25730)	16540 (12360-23960)	0.317
Platelet (k/mm ³)	52000 (21000-183000)	87500 (57000-597000)	0.920
GFH (ml/dk/1.73m ²)	16.2 (5.8-40.22)	12.97 (10.08-44.25)	0.968
Kreatinin (mg/dl)	2.83 (1.15-7.30)	3.05 (0.71-4.39)	0.968
LDH (U/L)	2225 (918-4001)	1789 (632-2733)	0.779
Kompleman C3 (mg/dl)	103 (46.7-131)	100.5 (73.7-149.0)	0.878
Kompleman C4 (mg/dl)	19.9 (8.26-31.2)	19.0 (6.75-46.0)	0.391
Hastalığın akut faz döneminde			
En Düşük Hemoglobin (g/dl=)	6.4 (5.6-7.5)	6.45 (5.50-7.30)	0.434
En Düşük Hematokrit (%)	18.1 (16.4-22.2)	20.55 (16.8-24.0)	1.000
En Yüksek Retikülosit (%)	5.51 (2.5-10.32)	4.12 (1.30-14.70)	0.150
En Düşük Platelet (k/mm ³)	34000 (10000-282000)	61500 (42000-207000)	0.968
En Yüksek LDH (U/L)	2984 (918-4001)	2126.5 (685-2883)	0.603
En Yüksek Kreatinin (mg/dl)	4.66 (1.86-7.66)	4.32 (0.78-10.12)	0.603
En Düşük tahmini GFH (ml/dk/1.73m ²)	8.20 (4.87-24.80)	9.51 (4.0-39.71)	0.471
Diyaliz Süresi (Gün)	7 (0-17)	6 (0-12)	0.018*
Proteinüri Süresi (Gün)			
Nefrotik	28.0 (10-80)	18.5 (5-70)	0.019*
Nefrotik düzeyde olmayan	90 (20-360)	152.5 (5-900)	0.756
Son Kontroldeki			
Kreatinin (mg/dl)	0.39 (0.29-0.95)	0.36 (0.29-1.17)	0.389
Tahmini GFH (ml/dk/1.73m ²)	106.0 (39.5-137.0)	110.3 (41.3-125.0)	0.575
Takip Süresi (gün)	210 (35-750)	180 (10-960)	

Tablo 3. Ekulizumab alan hastaların klinik özellikleri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş (ay)	Başvuru kliniği	STEC	Nörolojik tutulum	Diyaliz	Plazma değişimi	Ecu dozu	Ecu başlama günü	Son GFH
1	Kız	21	Kanlı ishal	Negatif	Yok	PD	Yok	1	5	99.2
2	Erkek	27	Kanlı ishal	Pozitif	Yok	PD	Var	24	6	11.1
3	Kız	19	Kanlı ishal	Negatif	Yok	HD	Var	4	7	64.7
4	Kız	4.5	İshal	-	Var	PD	Yok	1	6	104
5	Kız	11	İshal	Negatif	Var	PD	Yok	1	4	78.4
6	Kız	74	Kanlı ishal	-	Yok	HD	Var	4	8	137
7	Kız	63	Kanlı ishal	-	Var	HD	Yok	2	5	122
8	Kız	13	Kanlı ishal	Negatif	Yok	PD	Var	8	17	91.6
9	Kız	15	İshal	Negatif	Var	PD	Yok	3	20	37.7
10	Erkek	24	İshal	Pozitif	Yok	PD	Yok	2	15	39.5
11	Erkek	42	Kanlı ishal	Pozitif	Yok	HD	Var	2	9	135
12	Erkek	67	İshal	Negatif	Var	Yok	Yok	2	10	127
13	Erkek	189	Kanlı ishal	Negatif	Yok	HD	Var	26	22	88.5
14	Kız	81	İshal	Pozitif	Var	Yok	Yok	1	7	139
15	Erkek	97	ÜSYE	Negatif	Var	Yok	Yok	1	18	106
16	Kız	195	Kanlı ishal	Pozitif	Var	HD	Yok	3	11	133
17	Erkek	19	Kanlı ishal	Negatif	Yok	PD	Yok	9	20	34
18	Erkek	32	-	-	Var	HD	Var	34	7	15

STEC: Şiga toksin üreten Escherichia coli, Ecu: Ekulizumab, GFH: glomerüler filtrasyon hızı

Hemolitik üremik sendromun uzun dönem etkilerine bakıldığında, son kontrolde tüm hastaların %60.7'sinde ve ekulizumab tedavisi alan hastaların %38.7'sinde nefrotik düzeyde olmayan proteinüri devam etmekte idi. Kan basıncı değerlendirildiğinde ekulizumab tedavisi almayan hastaların hiçbirinin antihipertansif tedavi ihtiyacı kalmamışken ekulizumab tedavisi alanların %27.7'sinde antihipertansif ihtiyacı devam etmekteydi. Hastaların yaklaşık yarısında (%53.7) tahmini GFH 90 ml/dk/1.73m²'nin üzerinde idi. Ekulizumab tedavisi de alan 18 hastanın ikisinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişti (Tablo 4). Bu iki hastadan birisinde pozitif aile hikayesi nedeni ile atipik HÜS düşünüldü. Olgu ilk başvuruda 16 yaşında idi ve büyük kardeşi TTP/HÜS nedeniyle SDBY'e ilerlemiş ve vefat etmişti. Olgunun çalışılan kompleman genetik çalışmasında kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör B ve C5 genlerinde heterozigot mutasyon saptandı. Toplamda 34 doz ekulizumab tedavisine rağmen SDBY gelişti. Diğer olguda ise 27 aylıkken STEC pozitif HÜS nedeni ile periton diyalizine başlanmış olup 2,5 yıldır devam edilmektedir. 24 doz ekulizumab tedavisine yanıt veremeyen hastanın genetik sonucunda CFH'da önemi bilinmeyen bir varyant saptandı. Takipleri sırasında hiçbir hastada hastalık rekürrensi olmadı ve hiçbir hasta hayatını kaybetmedi.

Tablo 4. Hastaların son kontrolleri sırasında prognozu etkileyen parametreleri

Parametreler	2014 Yılı ve Sonrası Takip Edilen Hastalar (n=31)	
	Ekulizumab tedavisi alanlar (n=18)	Ekulizumab tedavisi almayanlar (n=13)
PROTEİNÜRİ		
Proteinüri yok	1 (%5,5)	3 (%23,0)
Nefrotik düzeyde olmayan	12 (%66,6)	7 (%53,8)
Nefrotik düzeyde	5 (%27,7)	3 (%23,0)
KAN BASINCI		
Antihipertansif ihtiyacı		
Var	5 (%27,7)	0 * (%0)
Yok	13 (%72,2)	13 (%100)
Kronik Böbrek Hastalığı		
Evre 1	10 (%55,5)	10 (%76,9)
Evre 2	3 (%16,6)	0 (%0)
Evre 3	3 (%16,6)	3 (%23,0)
Evre 4	0 (%0)	0 (%0)
Evre 5	2 (%11,1)	0 (%0)

*P<0.05

TARTIŞMA

Bu çalışmada çocuklarda akut böbrek hasarının önemli sebeplerinden biri olan ve son yıllarda daha sık görülen HÜS'ün demografik özellikleri, klinik bulguları, tedavi ve prognozu değerlendirilmiştir. Ekstrarenal tutulum olarak en sık santral sinir sistemi tutulumunun görüldüğü, hastaların çoğunda böbrek yerine koyma tedavisine gereksinim duyulduğu (%70), ekulizumab tedavisinin daha çok prog-

resyonu kötü seyreden olgularda tercih edildiği ve bu araştırmada nedeni gösterilemese de bazı yıllarda muhtemel çevresel etkenler nedeni ile daha sık görüldüğü tespit edildi.

Japonya'da bir fabrika bölgesinde olduğu gibi küçük salgınlar şeklinde¹³ ve mevsimsel olarak zaman zaman artış görülen HÜS vakaları Almanya'da 2011 yılında ciddi bir salgın şeklinde karşımıza çıkmıştır. Escherchia coli O104:H4 serotipinin sebep olduğu bu salgında 3842 kişi etkilenmiş ve 845'inde HÜS gelişmiştir. Özellikle beş yaş altı çocuklarda sık gördüğümüz bu hastalık Almanya salgınında ilginç olarak erişkinlerde daha fazla görülmüştür (%80, ortalama yaş 47).⁹ Ancak aynı yıl ülkemizde de salgın şeklinde olmasa da vaka sayılarında artış olduğunu bildiren yayınlar vardır.^{10,15} 2017 ve 2018 yılları içinde artışın olduğunu gösteren başka bir literatür verisine ulaşılamamıştır. Türkiye'de pek çok merkezde son yıllarda HÜS vakalarında artış olduğu yerel toplantılarda gündeme gelmiştir. Ancak henüz yayın haline gelmediği için sıklığı hakkında net bilgi elimizde yoktur. Çalışmamızla aynı çalışma dönemini kapsayan Kore'de yapılan bir çalışmada STEC-HÜS vakaları için yaz aylarında dikkatli olunması gerektiği vurgulanmış ancak vaka sayılarında yıllar içinde artış olduğuna dair bir bilgi paylaşılmamıştır.¹⁶

Takip ettiğimiz hastaların çoğunda başvuru şikayetinin ishal (%86) olması nedeniyle çevresel faktörlerin hastalığın görülme sıklığını arttırdığı düşünülmüştür. Ana tedavi şeklimiz destek tedavisi iken kötü seyir gösteren 18 (%41.8) hastada ekulizumab tedavisi ve literatürle benzer şekilde hastaların %70'ine böbrek yerine koyma tedavisi uygulandı.¹⁷ Yaş ortalamasının düşük olduğu çalışma grubumuzda periton diyalizi yapılan hasta oranının yüksek olması beklenirken hemodiyaliz yapılan hastaların daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Bunun nedeninin plazma değişimi ihtiyacı olan hastalara katater takıldıktan sonra hemodiyaliz ile devam edilebilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çocukluk çağı HÜS vakalarının %90'ından STEC-HÜS sorumludur. Akut dönemde STEC-HÜS olgularında mortalite oranı %3-5 iken kronik böbrek yetmezliğine ilerleme olasılığı %10 civarındadır. Ancak ishali olan her olgu STEC-HÜS olarak kabul edilmemelidir. Kompleman iliş-

kili HÜS olgularının %23-28'inde ishal ile hastalığın tetiklendiği bilinmektedir.¹⁷ Bu nedenle HÜS ile başvuran her hastada şiga toksin çalışılması gerekmektedir. Ancak merkez olarak sadece Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezinin STEC çalıştığı dönemlerde numune gönderilebilmesi nedeniyle hastalarımızın hepsinden STEC çalışılmadı. Hastalarımız %90'a yakını ishal öyküsü olması ve bu hastaların yarısında da kanlı ishal öyküsünün olması, mortal seyreden hastamızın olmaması ve SDBY'ne ilerleyen hasta oranımızın düşük olması nedeniyle hastalarımızın büyük çoğunluğunun STEC-HÜS olduğunu düşünmekteyiz.

Şiga toksin gastrointestinal sistemde mikrovilluslara hasar vererek kanlı ishale yol açmaktadır. Ayrıca toksin beraberinde polimorfonükleer lökositler ile dolaşıma karışmaktadır ve dokularda inflamasyona ve trombotik mikroangiopatiye yol açmaktadır. Plazma değişimi ile toksin dolaşımından temizlenerek endotel hasarı ve inflamasyonun engelleneceği düşünülmektedir. Erişkin çalışmalarla da pediatrik çalışmalarla da plazma değişiminin etkinliği net gösterilememiştir.^{18,19} Mevcut çalışmada dokuzunda nörolojik tutulum olan 12 hastamıza plazma değişimi uygulandı ve bu hastaların yedisi ekulizumab tedavisi de aldı. Hasta sayılarının az olması nedeniyle gruplar arasında istatistiki karşılaştırma yapılmadı. Ancak hiçbir hastada nörolojik sekel kalmaması nedeniyle özellikle ağır nörolojik tutulumu olan hastalarda plazma değişiminin uygulanması gerektiğini güncel veriler ışığında düşünmekteyiz.

Halen ekulizumab tedavisinin hangi hastada ve ne kadar süre kullanılması gerektiği ile ilgili literatürde net bilgi yoktur. Özellikle CFH mutasyonuna bağlı HÜS'de ekulizumab ile ömür boyu tedavi önerilirken, STEC-HÜS'da ekulizumab kullanımının yeri çok tartışmalıdır.²⁰ STEC-HÜS'de şiga toksin 2 CFH'nin SCR kısımlarına bağlanarak kompleman sisteminin regülasyonunu bozmaktadır. Bu nedenle ekulizumab tedavisinin STEC-HÜS tedavisinde etkin olabileceği düşünülmektedir.²⁰ Çocuklarda STEC-HÜS'de ekulizumab etkinliğini gösteren küçük hasta gruplarında yapılmış az sayıda çalışma vardır. İlk olarak 2011 yılında üç STEC-HÜS hastasında ekulizumabın faydasının gösterilmesinin ardından Alman Nefroloji Derneği ağır böbrek hasarı, nörolojik tutulumu veya trombotik olay yaşayan hastalarda ekulizumab tedavisini önermektedir.^{21,22}

Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise 491 HÜS hastasının 241'ine sadece plazma değişimi, 193'üne plazma değişimi ve ekulizumab, 57'sine destek tedavi verilmiş. Plazma değişimi ve ekulizumab tedavisi alan hastaların başlangıç renal ve nörolojik etkilenimleri daha kötü olmasına rağmen ekulizumabın kısa dönem etkisinin beklenenden daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.¹⁹ Ekulizumabın STEC-HÜS'deki etkisi 2022'de bitmesi planlanan ECUS-TEC gibi randomize kontrollü çift kör çalışmaların sonuçlarına göre daha net söylenebilecektir. Ekulizumab tedavisinin merkezimizde uygulanmaya başlandığı 2014 yılı sonrası hastalar incelendiğinde hipertansiyon, proteinüri gibi renal progresyonun kötü olduğunu gösteren parametrelerin ekulizumab verdiğimiz hastalarda daha kötü olduğunu gördük. Bu sonuç ekulizumabın progresyon üzerine etkisi konusunda soru işaretleri oluştursa da ekulizumab alan hastaların kliniklerinin daha kötü olması ve ortalama 10.günde başlanması gibi faktörlerin etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Merkezimizde 10 yıl boyunca HÜS ile takip ettiğimiz hastaların hiçbiri mortal seyretmezken sadece iki hasta (%4.3) ekulizumab tedavisine de cevap vermeyerek SDBY'e ilerlemiştir. Bu hastalardan biri kompleman ilişkili HÜS olarak düşünülmekte iken diğeri STEC-HÜS hastası idi. HÜS'da SDBY'e ilerleme alta yatan etiyojolojiye göre değişmektedir. STEC-HÜS'de klinik progresyon genelde iyidir. Mortalite oranı %5'in altındadır ancak %5'inde SDBY gibi ciddi hasarlar kalabilmektedir.²³ 770 ishal ilişkili HÜS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada mortalite oranı %2.9 bulunur iken SDBY'e ilerleyen hasta oranı ise %7.3 olarak tespit edildiği bildirilmiştir.²⁴

Çalışmamızın önemli kısıtlamaları vardı. Bunların başında gaitada şiga toksin analizinin hastaların hepsinde çalışılmamış olmasıydı. Hastaların %86'sında ishal öyküsü olması nedeniyle bu hastalar STEC-HÜS ön tanısı ile takip edilmişti. Son tabloya bakıldığında hastalık rekürrensünün hiçbir hastada olmaması ve hastaların çok azında SDBY'i gelişmesi nedeniyle vakalarımızı STEC-HÜS olarak düşünmekteyiz. Ayrıca infantlarda DGKE mutasyonu ya da kobalamin C eksikliğinin irdelenmemesi, atipik seyir gösteren veya kötü progresyona sahip olan hastalarda alternatif kompleman yolağında görev alan proteinleri kodlayan

gen defektlerine veya bu proteinlere karşı oluşan antikora bakılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak akut böbrek hasarının önemli bir nedeni olan HÜS çocuk hastalarda en sık ishal ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hasta grubunda özellikle STEC-HÜS varlığının araştırılarak tedavinin planlanması önemlidir. Küçük yaş grubunda genetik nedenlerin HÜS'e sebep olabileceği ve bu durumda bile ishal ile hastalığın karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Merkez olarak teknik imkansızlıklar nedeniyle her zaman STEC-HÜS'ü tespit edememiş olsak da önemli sayıda pediatrik hastayı klinik özellikleri ile değerlendirdik. Ekulizumab alan hastalarda HÜS'ün uzun dönem etkilerini gösteren hipertansiyon veya proteinüri gibi parametrelerin daha kötü olduğunu saptasak da SDBY'ne ilerleyen hasta oranımız düşük saptanmıştır. Ekulizumab ve plazma değişimi gibi tedavilerin HÜS'deki etkilerini daha net değerlendirildiği, daha geniş prospektif pediatrik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Beyannamesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: ASP, NG, İD, MHP, ZG, RD. Veri toplama/İşleme: ASP, NG, SY. Veri analizi ve yorumlama: ASP, SY, NG. Literatür taraması: ASP, NG, SY, AB. Yazım: ASP, NG. Gözden geçirme ve düzeltme: MHP, İD, ZG, RD. Danışmanlık: İD, MHP, ZG, RD.

KAYNAKÇA

1. Bitzan M. Glomeruler Diseases. Phadke K, Goodyer P, Bitzan M, Ed. Manuel of Pediatr Nephrol. 1. ed. Newyork: Springer; 2014:215–225.
2. Nester CM, Andreoli S. Renal involvement in Children with HUS. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikava N, Emm a F, Goldstein SL, editörler. Pediatr Nephrol. 7. ed. New York: Springer Reference; 2016:1490–1513.
3. Vivarelli M, Thurman JM. Complement-mediated glomerulonephritis and thrombotic microangiopathy. Bomback AS, Perazella MA, Tonelli M, editörler. Primer on Kidney Diseases. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:208–219.
4. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann R, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. Schweiz Med Wochenschr. 1955;85(38-39):905-909.
5. Corrigan JJ, Boineau FG. Hemolytic-uremic syndrome. Pediatr Rev. 2001;22(11):365-369.

6. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med.* 2009;361(17):1676-1687.
7. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):235-246.
8. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017;390(10095):681-696.
9. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of shiga-toxin-producing. *N Eng J Med.* 2011;365(19):1771-1780.
10. Yıldırım ZY, Yılmaz A, Yavaş Aksu B ve ark. Diyare öyküsü olan hemolitik üremik sendrom tanılı hastaların klinik özellikleri. *İst Tıp Fak Derg.* 2015;78(2):46-50.
11. Goodyer P, K P. Evaluation of renal disease. Phadke K, Goodyer P, Bitzan M, editörler. *Manuel of Pediatric Nephrology.* 1st ed. New York: Springer; 2014:1-64.
12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):1-163.
13. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, New York: IBM Corp. Released 2013.
14. Watanabe Y, Ozasa K, Mermin JH et al. Factory outbreak of Escherichia coli O157:H7 infection in Japan. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(3):424-428.
15. Ekinci Z, Candan C, Alpay H et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr.* 2013;55(3):246-252.
16. Yun YS, Kim NO, Chun JH, Hwang KJ, Hong S. The prevalence and characteristics of Shiga toxin producing Escherichia coli isolated by enteric pathogens active surveillance network (Enter-Net) in the republic of Korea, 200-9-2018. *Microb Pathog.* 2021;158:105005.
17. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Arch Pediatr.* 2015;50(2):73-82.
18. Keenswijk W, Raes A, De Clerck M, Vande Walle J. Is plasma exchange efficacious in shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome? A narrative review of current evidence. *Ther Apher Dial.* 2019;23(2):118-125.
19. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing E. coli O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: An analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transpl.* 2012;27(10):3807-3815.
20. Walsh PR, Johnson S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(9):1485-1492.
21. Buchholz U, Bernard H, Werber D et al. German outbreak of Escherichia coli O104:H4 associated with sprouts. *N Eng J Med.* 2011;365(19):1763-1770.
22. German Society of Nephrology. "Advice of the German Society of Nephrology on the use of Eculizumab during the 2011 EHEC HUS outbreak" <http://www.dgfn.eu/aktuell/ehec-informationen/fuer-das-fachpublikum/advice-on-the-useof-ecilizumab.html>. Erişim tarihi: 10 Haziran, 2011.
23. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20-year population-based study of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics.* 1994;94(1):35-40.
24. 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.