

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2016 • Sayı: 2 • Ay: Mart - Nisan

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97**

BASIM TARİHİ / YERİ

Haziran 2016 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 37 SAYI: 2 YIL: 2016

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Nesrin BEŞBAŞ

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Yağmur ÜNSAL

Dr. Hatice BEKTAŞ

Dr. Özlem SARITAŞ NAKİP

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

Prof. Dr. Aysel YÜCE

Prof. Benan BAYRAKÇI

Doç. Dr. Özge SOYER

Prof. Dr. Canan AKYÜZ

Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK

Doç. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ

Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Süheyla ÖZKUTLU

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Uğur ÖZÇELİK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Hemolitik Üremik Sendrom139

Dr. Nesrin Beşbaş

Dr. Yelda Bilginer

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom ve

Kompleman Sistemi151

Dr. Nesrin Beşbaş

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Genetiği167

Dr. Fatih Öztürk

Hemolitik Üremik Sendrom: Tanı ve

Ayrıcı Tanı181

Dr. Ali Düzova

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Tedavisi193

Dr. Bora Gülhan

Dr. Nesrin Beşbaş

Hemolitik Üremik Sendromda

Böbrek Nakli211

Dr. Rezan Topaloğlu

ISSN 1300 - 4336

ÖNSÖZ

Hemolitik üremik sendrom çocuklarda sıklıkla böbrek yetmezliğine neden olan nadir bir hastalıktır. Hastalık patogenezi aydınlatan yeni gelişmeler ile bu hastalığa olan ilgi artmıştır. Atipik hemolitik üremik sendromda yeni gen mutasyonlarının saptanması ve tipik formlarda da kompleman sisteminin rolü olduğunu gösteren deneysel çalışmalar tedavi yaklaşımlarını yönlendirmektedir. Katkı dergisinin bu sayısında amaçlanan hem tipik hem de atipik hemolitik üremik sendrom patogeneziindeki yeni gelişmeleri vurgulamak ve tedavi seçeneklerini bu yeni bilgiler ışığında gözden geçirmektir.

Prof. Dr. Nesrin BEŞBAŞ

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM

Dr. Nesrin Beşbaş*, Dr. Yelda Bilginer**

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) trombositopeni, nonimmün mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize bir trombotik mikroanjiyopatidir. En sık görülen formu *Shiga* benzeri toksin üreten bakteri (STEC-HÜS) enfeksiyonu ile ilişkili olanıdır. Nadiren nöraminidaz üreten *Streptococcus pneumoniae* (pnömokokal HÜS) ile de tetiklenebilir. Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), STEC-HÜS veya *S. Pneumoniae* ile geçirilmiş enfeksiyonların dışlandığı olgular şeklinde tanımlanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar kompleman sistemi hiperaktivasyonunun aHÜS'deki endotel hasarı ve mikrovasküler trombozlardan sorumlu olduğunu göstermiştir. Ayrıca yeni veriler enfeksiyon ilişkili HÜS'de de kompleman sistemi aktivasyonunun patogeneizde rolü olduğunu göstermektedir. Hemolitik üremik sendromun değişik formları arasında klinik bulgu ve belirtiler benzerlik gösterebilir fakat pnömokokal HÜS ve aHÜS, STEC-HÜS'e göre daha kötü prognoza sahiptir. Erken tanı ve altta yatan patogenetik mekanizmanın bilinmesi hastaya özgül tedavinin başlanması açısından çok önemlidir.

Tanım ve Sınıflama

İlk kez 1950'li yılların başlarında Buenos Aires İtalyan Hastanesinde iki tıp öğrencisi kanlı ishal, ödem ve konvülsiyonla başvuran üç çocuk görürler. Birkaç gün içinde ölen ilk iki hastaya ensefalit tanısı konulur. Fakat üçüncü çocukta üre değerinin çok yüksek olması asıl hastalık böbrekte mi sorusunu akıllara getirir. Aslında bunlar HÜS olan çocuklardır. Klinik olarak trombositopeni, nonimmün mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve akut böbrek yetmez-

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

liđi ile karakterize HÜS, trombotik mikroanjiyopati (TMA) grubunda olan mikrovasküler okluzif bir bozukluktur.

Trombotik mikroanjiyopati terimi arteriyol ve kapillerde bulunan vasküler duvarların kalınlaşması, belirgin endotelial şişme ve ayrılma, subendotelial protein ve hücre artığı depolanması ile karakterize olan histolojik lezyonu tanımlar. Trombotik mikroanjiyopatisi olan hastalarda mikrodolaşımda oluşan fibrin ve plateletten zengin trombüs damar lümeninde tıkanıklığa ve sonuç olarak da organ iskemi ve enfarktına yol açar. Trombositopeni, mikrotrombüslerde tüketime bağılı gelişmekle birlikte, bazı çalışmalarda plateletlerin retiküloendotelial sistemde temizlendiğı de gösterilmiştir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi tıkalı olan damarlarda anormal artmış gerilim stresine bağılı eritrositlerin parçalanması sonucu görülür. Hemolitik üremik sendromu olan hastalarda organ disfonksiyonu özellikle böbrek, akciğer, gastrointestinal sistem, pankreas ve beyin tutulumu ile karakterizedir.

Hemolitik üremik sendrom genellikle tipik (veya ishal pozitif) ve atipik diye sınıflandırılmaktadır. Tipik HÜS enterohemorojik *Escherichia coli* (STEC) veya *Shigella dysenteriae* gibi Shiga benzeri toksin (Stx) üreten enfeksiyonlarla ilişkilidir ve genellikle STEC-HÜS diye tanımlanır. İshali olan çocuklarda üretilen E.colinin birçok suşunun (en çok serotip O157:H7, ve O111:H8, O103:H2, O123, O26, O145 ve O104:H4 gibi diğerk bazı serotipler) Stx ürettiğı gösterilmiştir. STEC-HÜS yemeklerden veya kontamine su kaynaklarından bulaşmakta ve birçok olguda kanlı ishal hikayesi bulunmaktadır. Çoğunlukla çocuklar etkilenmekle birlikte epidemilerde her yaşta görülmektedir. Bu bölümde en sık görülen HÜS formu olan tipik (STEC) HÜS'den bahsedilecektir.

Çocuklarda görülen HÜS'ün %5'i Stx üreten bakterilerle ilişkili değildir ve nöraminidaz üreten *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonu sonucu görülür. Bu form pnömokokal HÜS (veya nöraminidaz ilişkili HÜS) olarak sınıflandırılır.

Epidemiyoloji

STEC-HÜS

STEC-HÜS'ün yıllık insidansı erişkinlerde 2/100.000 iken beş yaş altı çocuklarda 6,1/100.000'dir. Sporadik olabilir veya salgın olarak ortaya çıkabilir. Bazı çalışmalar kırsal kesimde kentsel bölgelere göre daha sık görüldüğünü

belirtmektedir. İnsidansı sıcak aylarda artmakta, Haziran Eylül ayları arasında doruk noktasına ulaşmaktadır.

Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde özellikle Arjantin'de erken yaşta etle beslenmeye bağlı olarak STEC-HÜS insidansı yüksektir. 2011 yılında birçok Avrupa ülkesinde, özellikle Kuzey Almanya'da büyük bir STEC-HÜS salgını yaşanmıştır. Dörtbin kişi *E.coli* O104:H4 enfeksiyonuna maruz kalmış ve 800'den fazlasında HÜS gelişmiştir. Etkilenen bireylerin %90'ını erişkinler oluşturmuştur. Daha önceki epidemilerle karşılaştırıldığında genç ve orta yaşlı kadınların oranı daha fazladır.

STEC kontamine su ve yiyeceklerle ve direk insandan insana temasla bulaşır. Besinle ilgili birçok salgın büyükbaş hayvanlardan elde edilen yemeklerden özellikle kıyma ve çiğ süttten kaynaklanmaktadır. Büyükbaş hayvanlar dışındayık, keçi, at, köpek, kuş ve uçan böceklerde de bakteri izole edilmiştir. Ayrıca meyve ve sebzeler de (marul, elmalı içecek, pastörize olmamış elma suyu, ıspanak gibi) son zamanlarda STEC enfeksiyonlarının kaynağı olarak bildirilmektedir. Bunların bazıları et ürünleri ile bulaş sonucu görülebileceğı gibi bazıları da hayvanların dışkısı ile direk bulaş sonrası görülebilir. STEC-HÜS beyaz ırkın bir hastalığı olarak düşünülürken Afrikada'da 1992 yılında birçok kişi kanlı ishalden etkilenmiş ve etkilenen bireylerde *E.coli* O157 izole edilmiştir. Ayrıca STEC O157 enfeksiyonu su salgını olarak da klorlanmamış suyun içilmesi veya o suda yüzülmesi sonucu görülmüştür. Günlük bakım ya da kronik bakım ünitelerinde de insandan insana bulaş bildirilmektedir.

Pnömonokokal HÜS

Pnömonokok ilişkili HÜS, *S. Pneumoniae*'nin neden olduğu pömoni veya daha az sıklıkla menenjit sonrası görülen nadir fakat potansiyel olarak fatal bir hastalıktır. Genellikle iki yaş altındaki çocuklarda görülür, erişkinlerde oldukça nadirdir. Çocuk HÜS olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur.

Laboratuvar İncelemeleri

Hemolitik üremik sendromun laboratuvar bulguları mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopenidir. Düşük hemoglobin ve yüksek laktat dehidrogenaz şiddetli mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve yaygın doku hasarını göstermektedir. İntravasküler hemolizin diğer bulguları ise indirekt hiperbilirubinemi, artmış retikülosit düzeyi ve düşük veya saptanamayan haptoglobulin

lin konsantrasyonudur. Periferik yaymada artmış şiştosit sayısı, polikromazi ve çekirdekli kırmızı küreler görülür. Fragmente eritrositlerle birlikte direkt Coombs negatifliği hemolitik aneminin mikroanjiyopatik doğasını yansıtır. Pnömonokokal HÜS’de direkt Coombs testinin pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Hemolitik anemi ile birlikte orta dereceli lökositoz izlenebilir.

Trombüste plateletlerin tüketimi platelet sayısında düşmeye yol açmaktadır. Periferik yaymada dev plateletlerin görülmesi ve/veya azalmış platelet sağkalımı periferik tüketim ile karakterizedir. STEC-HÜS’lü çocuklarda trombositopeni süresi değişkendir ve renal hastalığın seyri ile korele değildir. Kemik iliği biyopsisinde eritroid hiperplazi ve artmış sayıda megakaryositler izlenir. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen düzeyi ve koagülasyon faktörleri genellikle normaldir. Hafif fibrinoliz ve fibrin yıkım ürünlerinde hafif artış görülebilir. Artmış kreatinin düzeyi, azalmış glomeruler filtrasyon hızı, mikroskopik hematüri ve proteinüri böbrek tutulumunu gösteren bulgulardır.

Patoloji

Hemolitik üremik sendrom hastalarında üç tip trombotik mikroanjiyopati (TMA) lezyonu görülür. En sık izlenen ‘glomerüler TMA’da glomerüler kapiller duvar kalınlaşmış, subendotelyal alan genişlemiştir. Endotelyal hücreler şiş görünümündedir, kapiller lümeni obstrükte eder veya bazal membrandanda ayrılmasına neden olur. Bu lezyonlar esas olarak glomerüler kapiller veya preglomerüler arteriyollerde görülürken daha büyük arterler nadir tutulur. Mezengiyal matriks genellikle fibriler görünüme sahiptir. Glomerüller genişlemiştir, kapillerler kırmızı küre ve platelet-fibrin trombüslerle gerilmiştir. Bazen bu durum afferent arteriyollerde de görülebilir. Glomerüler TMA, STEC-HÜS’ün karakteristik bulgusudur.

İkinci tip olan ‘arteriyel TMA’ arteriyol ve interlobuler arterleri içermektedir. İntimal ödem ve proliferasyon, arteriyel duvar nekrozu, luminal daralma ve tromboz izlenir. Glomerüller iskemik ve büzülmüş görünümündedir. Arteriyel TMA daha çok atipik HÜS ve tekrarlayan hastalıkta görülür, şiddetli hipertansiyon ve kötü prognozla ilişkilidir.

Üçüncü lezyon olan ‘kortikal nekroz’ ise lokal mikrosirkülasyonun obstrüksiyonuna ikincil akut kortikal iskemiye bağlıdır. Daha çok STEC-HÜS’ün ağır formlarında görülür ve genellikle hastalığın akut döneminde uzamış anüri ile

ilişkilidir. Geri dönüşümsüzdür. Fakat HÜS'lü hastalarda özellikle trombositopeni dönemlerinde kanama riski nedeni ile böbrek biyopsisi nadiren yapılır. Bu nedenle HÜS'ün çeşitli formları ile patolojik bulgular arasındaki korelasyon post-mortem doku örnekleri ile yapılmakta ve hastalığın ileri evresini temsil etmektedir.

Klinik bulgular ve patogenezi

STEC-HÜS: klinik bulgular ve tanı:

STEC enfeksiyonları asemptomatik taşıyıcılıktan kansız ishal, hemorajik kolit, HÜS ve ölümlü giden bir spektrumda klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. STEC alımı ile hastalık bulgularının görülmesi arasındaki ortalama süre yaklaşık 3 gündür, 2-12 gün arasında değişkenlik gösterebilir. Hastalık, tipik olarak şiddetli karın ağrısı ve kansız ishal ile başlamakta, %70 olguda ise 1-2 gün içinde kanlı ishal gelişmektedir. Kusma %30-60 olguda görülmekte ve hastalığın başlangıcında %30 hastada ateş bildirilmektedir. Sporadik ishal olgularında %3-9 ve salgınlarda ise %9 oranında HÜS vakaları bildirilmektedir. Hemolitik üremik sendrom tanısı genellikle ishal başlangıcından 6-10 gün sonra böbrek yetmezliği ortaya çıkınca konulmaktadır. Böbrek tutulumu oligoanüri ile karşımıza çıkmaktadır ve genellikle hipertansiyon eşlik etmektedir.

STEC-HÜS benign bir hastalık değildir. Hastaların %70'ine kırmızı küre transfüzyonu yapılması gerekmekte, %40-50'sine yaklaşık on gün süre ile diyaliz yapılma ihtiyacı duyulmaktadır. Bir kısmında da hafif böbrek tutulumu olmakta ve diyaliz ihtiyacı görülmemektedir. Süt çocuğu döneminde ve küçük çocuklarda mortalite diyaliz ve yoğun bakım ile azalmasına rağmen hastalığın akut döneminde mortalite hala %1-2'dir.

Böbrek dışı tutulum da hastalığın morbidite ve mortalitesi için önemlidir. Santral sinir sistemi bozuklukları sıktır ve hastalığın erken döneminde görülür. Hastaların %25'inde inme, konvulsiyon ve koma gibi nörolojik bulgular görülebilir. Nadir fakat iyi bilinen diğer bir komplikasyon ise diabetes mellitusu yol açabilen pankreatik tutulumdur. Kardiyomiyopati ve miyokardit de tanımlanmıştır ve hastalığın başlangıcından haftalar sonra da görülebilir.

Almanyadaki STEC O104:H4 salgınında 845 hastadan 50'si ölmüş, hastalık çok şiddetli seyretmiştir. Daha önceki STEC epidemilerine göre daha yüksek insidansla diyalize bağlı akut böbrek yetmezliği ve ölüm izlenmiştir. Hastala-

rın yaklaşık yarısı nörolojik belirtilerle başvurmuş ve %20'sinde konvülsiyon gözlenmiştir. Şiddetli fenotip bu STEC suşuna karşı daha önceden bağışıklığın olmaması ve bu suşun virulansı ile açıklanmıştır.

STEC-HÜS tanısı *E.coli* O157:H7 ve diğer Stx üreten bakterilerin gayta kültürlerinde üretilmesi ile konur. Gayta örneklerinin erken dönemde alınması ve uygun besi yerlerine ekilmesi önemlidir.

STEC-HÜS: patogenetik mekanizmalar

Kontamine su veya yiyeceklerin alınmasından sonra STEC bağırsak mukozasında kolonize olmakta ve sulu çoğunlukla da kanlı ishale yol açmaktadır. İntestinal epitelyal hücrelere adezyondan sonra STEC, Stx üretmekte ve bakteriyel kolonizasyondan bir-iki gün sonra bağırsak lümenine salgılanmasına neden olmaktadır. STEC-HÜS bağırsak epitelinden geçerek kan yoluyla böbreklere ve diğer hedef organlara ulaşmaktadır. Bu zamana kadar bu hastaların serumlarında serbest Stx'ler saptanmamakla birlikte nötrofillere bağlanan Stx'ler gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada *Toll like reseptör 4*' ün spesifik olarak Stx'i tanıdığı ve insan nötrofillerinde Stx'i bağladığı gösterilmiştir. Ayrıca eritrosit, platelet ve monositlerin de Stx taşıyıcıları olarak görev yaptığı belirtilmiştir.

İki tip Stx bulunmaktadır, Stx-1 ve Stx-2, bunlar *S.dysenteria* tip 1'in toksinine benzemektedir. Benzer yapılarına rağmen Stx-1 ve Stx-2 farklı derecelerde ve tiplerde doku hasarına yol açmaktadır. STEC'le enfekte çocuklarda yapılan çalışmalarda Stx-2 daha çok HÜS ile ilişkili iken, sadece ishali olan veya asemptomatik olan çocuklarda Stx-1 bulunmuştur.

Shiga benzeri toksin'lerin hedef hücrelere bağlanması B subunitleri ile ilişkilidir ve özellikle endotelde eksprese olan glikolipid hücre yüzey reseptörü globotriaosylseramid (Gb3) yoluyla olur. Globotriaosylseramid reseptörünün yoğunluğu vasküler alanın Stx'lerin etkisine duyarlılığını belirlemektedir ve böbreklerde, kolon ve beyinde yüksek oranda bulunmaktadır. Hemolitik üremik sendromlu olgularda, böbrek hasarı Stx'lerin özellikle böbrek endotel hücrelerine bağlanması sonucu gelişir fakat Stx'lerin ayrıca podositler, mezengiyal hücreler ve proksimal tubüllere bağlandığına dair de kanıtlar vardır. İlginç olarak Gb3 Fabry hastalığında biyolojik sıvılarında, değişik organlarda ve vasküler endotelelerde de biriken metabolittir. Buna rağmen şimdiye kadar Fabry ve STEC-HÜS arasındaki olası ilişkiye değinilmemiştir.

Endotel hücrelerinin subletal Stx dozları ile muamelesi uzun yıllardır hakim olan Stx'lerin tek biyolojik aktivitesinin ribozom modifikasyonu ve protein sentezinin engellenerek hücre ölümünün indüklemesi olduğu düşüncesini değiştirdi. *Shiga* benzeri toksin'in protein sentezi üzerine minimal etkisi olduğunu ve daha çok endotel hücrelerinin gen ekspresyonu ve fenotipini değiştirdiğini gösterdi. *Shiga* benzeri toksin'ler mRNA ekspresyonunu ve kemokin, kemokin reseptörleri ve hücre adezyon molekülleri protein düzeylerini artırmaktadır. *Shiga* benzeri toksinler ayrıca endotel doku faktör aktivitesini artırmakta ve plateletleri ve enflamatuvar hücreleri direk olarak aktive etmektedir. Ayrıca Stx'ler lökosit bağımlı enflamasyona neden olmakta, endotel hücrelerinde tromborezistans kaybına neden olarak mikrovasküler tromboz oluşumuna yol açmaktadırlar. Son olarak da Stx'lerin direk olarak von Willebrand faktör (VWF) ile etkileşime geçtiği gösterilmiştir. Bu etkileşim, VWF'ün bir disintegrin ve metalloproteinaz olan *thrombospondin tip 1 motif, member 13* (ADAMSTS13) ile parçalanmasında gecikmeye yol açmaktadır. Bu da STEC-HÜS'de trombüs oluşumunu açıklayan diğer bir moleküler mekanizmadır.

In vitro olarak tübüler epitelyal ve mezengiyal hücreler Stx'lerin sitotoksik etkisine endotel hücreleri gibi maruz kalırlar. *Shiga* benzeri toksinler insan renal tübül epitel hücrelerinde su absorpsiyonunu inhibe etmektedir.

STEC-HÜS ve Kompleman Sistem Aktivasyonu

Kompleman sistemi hem doğal bağışıklık sisteminde hem de doku homeostazının sağlanmasında önemli role sahiptir. Hücre lizisi, fagositoz ve enflamasyonu indükleyerek yabancı ve kişinin kendi apoptotik hücrelerinin atılmasını sağlar. Alternatif, klasik ve lektin yolağı şeklinde organize olmuş kompleks plazma proteinlerinden oluşur.

Bazı STEC-HÜS vakalarında C3 düzeylerinin düşük olduğu 1970'lerden beri bilinmekteydi. Daha yeni çalışmalar da şiddetli STEC-HÜS olgularında C3 düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir. Fakat hastaların büyük çoğunluğunda C3 düzeyi normal bulunmaktadır. Monnes ve ark. 1980 yılında STEC-HÜS'lü hastaların plazmalarında alternatif yolda görev alan C3 konvertazın parçalanma ürünleri olan C3 (C3b, C3c, C3d) ve kompleman faktör B 'nin yüksek olduğunu göstermiştir. Daha yeni yapılan bir çalışmada ise STEC-HÜS'lü bir çocuk hastada akut fazda Bb ve solubl C5b-9 plazma düzeyleri yüksek bulunmuştur. Akut epizod düzeldikten sonra bu parametrelerin hızlıca düzeldiği görülmüştür. Benzer sonuçlar İsveçli bir grup çocukta da gösterilmiş, hastalık başlangıcında C3a ve Soluble C5-9 düzeyleri yüksekken iyileş-

me döneminde düzeldiği saptanmıştır. Bu bulgular STEC-HÜS’de alternatif olarak kompleman aktivasyonunun C5b-9 üzerinden olduğunu göstermektedir. *Shiga* benzeri toksinlerin direkt kompleman aktivasyonuna yol açabildiğine dair de kanıtlar vardır. *Shiga* benzeri toksinlerin kompleman faktör H (CFH) ve CFH-ilişkili protein-1’e bağlanıp, onları inhibe ederek hücreleri kompleman ilişkili hasara açık hale getirmektedir. Ayrıca *Shiga* toksin kompleman ilişkisi hemolizi arttırmaktadır. Ayrıca Stx’ler membrana bağlı kompleman regülör Cd59’u da azaltmaktadır. Ayrıca hayvan modellerinde Stx’in kompleman aktivasyonu ile podosit hasarına da yol açtığı gösterilmiştir.

Pnömonokokal HÜS: klinik bulgular ve patogenezi

İlk kez 1971 yılında Fischer ve ark. HÜS ve *S. Pneumoniae* gibi nöraminidaz üreten organizmalar arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Enfeksiyon, genellikle şiddetli seyretmekte ve bazı hastalar sepsis, menenjit ve/veya ampiyemli pnömoni ile karşımıza gelebilmektedir. Pnömonokokal HÜS hastalarının genellikle mikroanjiyopatik hemolitik anemi, solunum yetmezliği, nörolojik tutulum ve koma gibi ciddi klinik tabloları olmaktadır. Akut dönemdeki mortalite %25’tir.

S. Pneumoniae tarafından üretilen nöraminidaz; eritrosit, platelet ve glomerüller hücre üzerinde bulunan glikoproteinlerdeki N-asetilnöraminik asiti parçalamaktadır. Bu, normalde saklı olan Thomsen-Friedenreich antijenini (T-antijeni) ortaya çıkararak, normalde plazmada bulunan anti-T IgM antikorları ile reaksiyona girmesine yol açmaktadır. Bu antijen-antikor reaksiyonu bebek ve çocuklarda daha sık görülmekle beraber in vitro olarak kırmızı kürelerin poliağglutinasyonuna yol açmaktadır. Bu nedenle pnömonokokal HÜS’de direkt Coombs pozitifliği görülebilmektedir. Ayrıca pnömonokokal HÜS tanısı alan hastaların 5’inde akut fazda C3 ve C4’ün düşük olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların üçünde kompleman genlerinde mutasyon ve/veya riskli haplotipler bulunmuş, kompleman gen mutasyonlarının pnömonokokal HÜS gelişimine de yol açabileceğini göstermiştir.

Tanı, klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ve *S.pneumoniae* enfeksiyonunun gösterilmesi ile konur.

TEDAVİ

STEC-HÜS’ün özgün bir tedavisi yoktur. Hastalığın doğal seyri sırasında hastanın stabilize edilmesi hedeflenir. Sıvı, elektrolit, asit-baz dengesinin yakın

izlemi ve tedavisi, hipertansiyonun kontrolü, beslenme desteğinin sağlanması önemlidir. Şiddetli olgularda renal replasman tedavisi başlanabilir, yoğun bakım ihtiyacı olabilir. Kanıt olmamasına rağmen nörolojik belirtileri olan şiddetli STEC-HÜS olgularında bazen plazma değişimi yapılmaktadır. C5 monoklonal antikoru *Eculizumab* da şiddetli, nörolojik tutulumu olan olgularda kullanılmıştır.

Pnömonokokal-HÜS’de de destek tedavi esastır. Verilecek kan ürünlerinin yıkanmış olmasına dikkat edilmelidir. İnvaziv pnömokok enfeksiyonu antibiyotikle tedavi edilmelidir. Taze donmuş plazmada önceden oluşmuş anti-Thomsen-Friedenreich antikoru varsa hemolizi artırabilir bu nedenle taze donmuş plazma bu hastalara verilmemelidir. Yapılabilir. Teorik olarak nöraminidaz veya anti- Thomsen-Friedenreich antikolarını temizlediği düşünülen plazma değişimi uygulanabilir. Ancak sadece küçük vaka serilerinin sonuçları doğrultusunda öneriler bulunmaktadır, pnömokokal-HÜS’de kullanımına dair yeterli kanıt yoktur.

PROGNOZ

Çocukluk çağı STEC-HÜS olgularının %90’ından fazlası iyileşmektedir. Fakat STEC-HÜS hastalarının uzun süreli sağ kalımını inceleyen yayınlanmış 49 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde (çocuk ve erişkin 3476 hasta, ortalama izlem süresi, 4,4 yıl) %12 hastada ölüm veya kalıcı son dönem böbrek yetmezliği, %25 hastada ise glomerüler filtrasyon hızının 80 ml/dakika /1.73 m² altında olduğu belirtilmiştir.

Kötü prognostik faktörler şunlardır:

- Dört haftadan uzun süren oligüri
- On beş günden uzun süren akut diyaliz
- Nörolojik belirtiler
- Plazma tedavisi
- Beyaz küre sayısının yüksek olması

Başlangıçta iyileşmiş olan bazı hastalarda bir-iki yıl sonra proteinüri ve hipertansiyon gelişebilir bu nedenle hastaların uzun süreli takipleri önemlidir.

ÖZET

STEC-HÜS tipik olarak STX üreten *E.coli* ile enfeksiyon sonrası gelişir. Ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. Birçok hasta destek tedavisi ile düzelirken uzun dönemde sekeller görülebilir. Bu nedenle tüm hastalar akut dönem sonrasında da takip edilmelidir. Hastalıkta kompleman aktivasyonu gösterilmiştir ancak patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemektedir.

Kaynaklar

1. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006; 70: 423-431.
2. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 364-368.
3. Brandt J, Wong C, Mihm S et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome *Pediatrics* 2002; 110: 371-376.
4. Cameron JS, Vick R. Letter: Plasma C3 in hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1973; 2: 975.
5. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatri Ars.* 2015; 50(2):73-82.
6. Cochran JB, Panzarino VM, Maes Ly, Tecklenburg FY. *Pneumococcus*- induced T- antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 317-321.
7. Frank C, Werber D, Cramer JP, AskarM, Faber M et al. Epidemic profile of Shiga-toxin producing *Escherichia coli* 0104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011; 1771-1780.
8. Fischer K, Poschmann A, Oster H. Severe pneumonia with hemolysis caused by neuraminidase. Detection of cryptantigens by indirect immunofluorescent technic. *Monatsschr Kinderheilkd* 1971; 119:2-8.
9. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oeschslin R. Hemolytic uremic syndrome: bilateral neovrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85: 905-909.
10. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D et al. Long term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290; 1360-1370.
11. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendillharzu F, Gallo GE, Sojo ET. The hemolytic-uremic syndrome. *Nephron* 1973; 11: 174-192.

12. Inward CD, Howie AJ; Fitzpatrick MM, Rafaat F, Milford Dv et al. Renal histopathology in fatal cases of diarrhoea associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr nephrol* 1997; 11: 556-559.
13. Karpman D, Papadopoulou D, Nilsson K, Sjogren AC, Mikaelsson C, Lethagen S. Platelet activation by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenetic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2001; 97: 3100-3108.
14. Keir LS. Shiga toxin associated hemolytic uremic syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015; 29: 525-539.
15. 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* 0104:H4 induced hemolytic-uremic syndrome: an analysis of the German STEC_HUS registry. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3807-15.
16. Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux- Bacchi V et al. *Eculizumab* in severe Shiga toxin associated HUS. *N Engl J Med* 2011; 364: 2561-3.
17. Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A et al. Shiga toxin promotes podocyte injury in experimental hemolytic uremic syndrome via activation of the alternative pathway of complement. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(8): 1786-98.
18. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 399-420.
19. Monnens L, Molenaar J, Lambert PH, Proesmans W, van Munster P. The complement system in hemolytic uremic syndrome in childhood. *Clin Nephrol* 1980; 13:168-171.
20. Orth D, Khan AB, Naim A et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2009; 182(10): 6394-400.
21. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome : Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013; & 2(3): 56-76.
22. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L et al. Long term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(11): 2097-105.
23. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin pediatr* 2013; 25: 203-208.
24. Thurman JM; Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am soc Nephrol* 2009; 4: 1920-1924.
25. Zoja C, Angioletti S, Donadelli R, Zanchi C, Tomasoni S et al. Shiga-toxin -2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF-kappaB dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int* 2002; 62:846-856.

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM VE KOMPLEMAN SİSTEMİ

Dr. Nesrin Beşbaş*

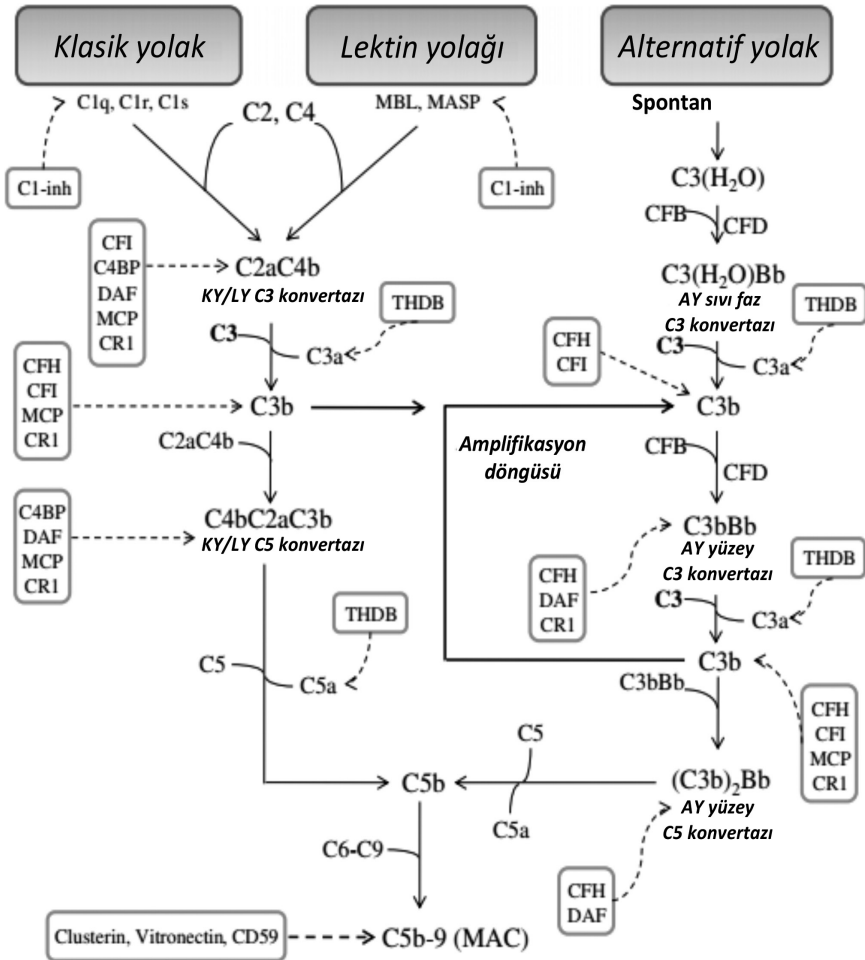
İmmün sistem proteinlerindeki genetik anormallikler çok çeşitli ağır hastalıktan sorumludur. Bu hastalarda tedavi başarısı sıklıkla protein defektinin doğasına bağlıdır. Hayatı tehdit eden bu hastalıklarda hastanın tedavisini uygun şekilde düzenlemek için gen/protein ve yapı/fonksiyon ilişkisi belirlenmelidir. Kompleman sistemindeki genetik anormallikler ile ilişkili hastalıklardan biri de atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS)'dur. Bu bölümde, kompleman sistemi aktivasyonu ve düzenlenmesi hakkında bilgiler verildikten sonra, komplemanın aHÜS'teki rolü üzerinde durulacaktır.

Alternatif Kompleman Yolağının Aktivasyonu ve Düzenlenmesinin Moleküler Mekanizmaları

Doğuştan immünitenin önemli bir bileşeni olan kompleman sistemi opsonizasyon, lökosit toplanması ve hücre lizisinde önemli rol oynar. Otuzdan fazla membran ve plazma proteinini içeren bir reaksiyon kaskadından oluşur. Kompleman sistemi; temel komponent C3'ün biyolojik olarak aktif olan C3b ve C3a'ya ayrışmasını sağlayan klasik yolak (KY), lektin yolağı (LY) ve alternatif yolaklarla (AY) aktive edilebilir (Şekil 1). Alternatif yolak sürekli olarak kendiliğinden aktiftir, KY antikorların spesifik antijenlerine bağlanmasıyla aktive olur, LY ise mikroorganizmaların yüzeylerindeki mannoz bölgelerine mannoz-bağlayıcı lektin'in bağlanması ile aktive olur. Kompleman aktivasyonunun başlatılması, C3 konvertazın aktivasyonu ve amplifikasyonu ile C5 kon-

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

vertaz aktivasyonu sonucu membran atak kompleksinin (MAK) oluşumunun gerçekleştiği sıralı bir olaydır. Kompleman aktivasyonu sürecinin kritik başlangıç basamağı C3'ün C3b'yi oluşturmak üzere yıkılması ve proteaz kompleksi olan C3-konvertazın (AY için C3bBb, KY/LY için C2aC4b) oluşumudur. Bu süreç, C3 konvertazın oluşturduğu C3b'nin AY C3 konvertazının yapısına katılması ile amplifiye olur. C3b'nin C3 konvertaza bağlanması ile C5'i yakarak MAK oluşumunu başlatan C5 konvertaz oluşur (Şekil 1).



Şekil 1. Kompleman sisteminin aktivasyonu ve düzenlenmesi

Alternatif yolak, spontan olarak hidrolize olup, faktör B'ye bağlanan, başlangıç sıvı-faz C3 konvertazı oluşturan C3 ile sürekli olarak düşük derecede aktivedir. C3'ün aktivasyonu C3a ve C3b fragmanları oluşturur. C3a bir anafilotoksindir ve C3b herhangi bir yüzeye (kendisine veya yabancı bir yüzeye) kovalent bağlarla bağlanabilir. C3b, pozitif yüklü yüzeye bağlandığında (bu yüzeyler alternatif yolak aktivasyon yüzeyleri olarak adlandırılır ve mikroorganizmalarda da bulunur), alternatif yolağın amplifikasyon döngüsünde rol alan C3 konvertazı oluşturmak için faktör B ile etkileşir (C3bBb). Bu kompleks, amplifikasyon döngüsü ile daha çok C3b'nin oluşmasına neden olur. C3Bb, görece kararsız bir yapıdadır ve Bb'nin ayrılması ile spontan bozulmaya uğrar. Monositler ve T lenfositler tarafından üretilen properdin, C3Bb'ye bağlanarak onu stabilize eder ve bozulmasını önler. Kompleman aktivasyonu süreci devam ettikçe daha fazla C3b oluşur ve hücre yüzeyinde birikir. Böylece (C3b)₂BB oluşur ve C5 konvertaz olarak C5'i yıkar. C5'in ayrışması, C3a'dan daha potent olup, bir anafilotoksin olan C5a'nın salınmasını sağlar. C5a, güçlü bir kemoatraktandır ve nötrofil, eozinofil, monosit, T lenfositlerin ortama çekilmesi ve granül bazlı enzimlerin salgılanmasıyla gerçekleşen fagositik hücre aktivasyonunda, oksidanların üretiminde ve doku faktörlerinin ortaya çıkmasında görev alır. C5b, C6, C7 ve C8 ile birleşerek C5b-8 kompleksini oluşturmak üzere terminal kompleman yolağını aktive eder. Bu komplekse C9'un bağlanması ile C5b-9 (MAK) oluşur. Membran atak kompleksi, başta endotel hücreleri olmak üzere hücre hasarından sorumludur, mikrotrombüs oluşumuna zemin hazırlar (Şekil 1).

Normal şartlar altında C3 aktivasyonu dört temel sınıf düzenleyici proteinin sıkı kontrolü altındadır. Bunlar;

- Sıvı faz kompleman düzenleyicileri,
- Kompleman reseptörleri,
- Membrana-bağlı kompleman düzenleyicileri,
- Yüzeye-bağlı kompleman düzenleyicileridir.

Bu düzenleyiciler sayesinde dolaşımdaki C3 aktivasyonu düşük düzeyde tutulur. Kompleman sistemi C3b veya C4b'nin inaktivasyonu, C3/C5 konvertazın ayrışması veya MAK oluşumunun inhibisyonu gibi birçok farklı aşamada düzenlenir. Sıvı faz düzenleyicileri plazmada yer alır. Alternatif yolağı düzenleyen ve karaciğerde sentezlenen glikoproteinler yapısındaki kompleman faktör H (CFH), faktör H benzeri protein ve kompleman faktör I (CFI)'yı içerir.

155 kDa ağırlığında, yüksek derecede glikozillenmiş bir protein olan CFH, kompleman aktivasyonunu en az üç farklı mekanizma ile düzenler. İlk olarak CFH, C3b'yi inaktif hale (iC3b) dönüştüren bir serin proteaz olan CFI için kofaktör görevi yapar. Kompleman faktör H'nin ikinci bir işlevi ise C3b ile faktör B'nin etkileşimini inhibe ederek C3bBb konvertaz kompleksinin oluşumunu önlemesidir. Ayrıca CFH, oluşmuş olan C3 konvertazın yapısal ayrışmasını kolaylaştırır. Kompleman faktör H'nin C-ucundan siyalik asit, glikozaminoglikanlar ve sülfatlanmış polisakkaridlere (heparin gibi) bağlanması CFH'nin yüzey-bağlı C3b'ye affinitesini artırır.

Kompleman faktör H ile yapısal olarak ilişkili olan ve C3b'ye bağlanan beş proteinin (CFHR 1-5) ortamda bulunması ile daha ileri düzenleme sağlanır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda CFHR1'in C5 konvertazı bloke ettiği ve hücre yüzeyinde C5b birikimini ve bu nedenle MAK oluşumunu engellediği gösterilmiştir. CFHR proteinleri de CFH gibi karaciğerde sentezlenir ancak dolaşımda çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Sıvı fazda düzenlemeye ek olarak hücre membranında da kompleman sisteminin düzenlenmesi gerçekleşir.

Kompleman faktör I, serin proteaz ailesinin bir üyesi olup 88 kDa ağırlığında karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. C3b'nin alfa zincirini yıkarak C3 konvertazı oluşturmamayan bir inaktif fragmanın (iC3b) oluşumuna neden olur. Kompleman faktör I, C3b'ye bağlanmak için CFH, CR1, membran kofaktör protein (MCP ve CD46) veya trombomodulin gibi bir protein kofaktöre ihtiyaç duyar. Yakın zamanda trombomodulinin çeşitli kofaktörler varlığında CFI'nın yaptığı C3b inaktivasyonunu hızlandırarak alternatif yolağı baskıladığı da gösterilmiştir.

Normal şartlarda konak hücrelerinde kompleman aktivasyonunu engelleyen birçok düzenleyici protein bulunmaktadır. Bu proteinler kompleman reseptörü 1 (CR1, CD35), *decay accelerating factor* (DAF, CD55), MCP; CD46, protektin (CD59) ve immünglobulin süper-ailesi kompleman reseptörü'nü içerir. Membran kofaktör proteini sadece hücre yüzeyinde bulunur ve burada CFI için kofaktör görevini yapar. Membran kofaktör protein transmembran bir glikoprotein olup eritrositler hariç tüm hücre yüzeylerinde bulunur. Kompleman reseptör 1 ve DAF hücre yüzeyinde C3b'ye bağlanmak için faktör B ile yarışır ve Bb'yi C3bBb kompleksinden ayırabilirler. Membran-bağlı faktörler hem C3'ü hem de C4'ü inaktive ederek her üç yoldan da komplemanın aktivasyonunu kontrol eder. Sıvı faz düzenleyicileri ise daha spesifik olup sadece

C3 ya da C4'ü inaktive ederek alternatif, klasik ya da lektin yolaklarından yalnızca birini düzenler.

Güçlü bir yıkıcı mekanizma olan kompleman sistemindeki bu sıkı düzenleme sistemin sadece ihtiyaç duyulan yer ve zamanda aktive olmasını sağlar. Genetik defekt varlığında kompleman sisteminin patojenlere karşı etkinliği azalabilir veya kendi dokusuna zarar verecek şekilde etkinliği artabilir.

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom

Hemolitik üremik sendrom hastalığının klasik klinik üçlüsü; mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Çocukluk çağı HÜS vakalarının yaklaşık %10'luk kısmını çoğunluğunu alternatif kompleman yolağını düzenleyen genlerde mutasyonu olan atipik HÜS (aHÜS) hastaları oluşturmaktadır. Birçok farklı klinik durum aHÜS'e yol açabilmektedir. Altta yatan neden ne olursa olsun temel histopatoloji trombotik mikroanjiyopatidir (TMA). Uluslararası konsensus raporuna göre aHÜS akroniminin STEC ilişkili olmayan ya da ciddi ADAMTS13 eksikliği veya altta yatan herhangi bir tıbbi durum (örneğin malignensi, ilaçlar, otoimmün hastalıklar gibi) olmadan HÜS geliştiren hastaları tanımlamak için kullanılmasını önermektedir. Atipik terimi günümüzde genellikle alternatif kompleman yolağını düzenleyen genlerde mutasyonu olan veya anti-CFH antikoru varlığında HÜS geliştiren hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır.

Atipik hemolitik üremik sendrom, kompleman regülasyonunda görev alan proteinlerdeki genetik bozukluklara ikincil görülür. DGKE-eksikliği ile ilişkili durumlarda ve kompleman eksikliğinde de benzer tablo görülebilir. Sistemik hastalıkların seyri sırasında, gebelik, transplantasyon sonrası veya ilaç alımı gibi fizyopatolojik durumlarda da izlenebilir (Tablo 1).

Epidemiyoloji

Atipik hemolitik sendromun insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde 2/1.000.000 olarak tahmin edilmektedir. Tahmin edilen mortalite %2-10'dur. Pediatrik veya erişkin hastaların %70'inde kompleman sisteminde (faktör H, MCP, faktör I, trombomodulin, C3 konvertaz ve faktör B) mutasyon saptanmaktadır. Bu mutasyonlar çoğunlukla heterozigot

ve hipomorfiktir. Hastaların üçte birinde hastalık erişkin döneme kadar bulgu vermeyebilir. Membran kofaktör proteinde mutasyonu olan hastaların hepsi, CFH mutasyonu olanların %70'i ve CFI mutasyonu olanların ise %60'ı başlangıçta enfeksiyon ile ilişkilidir.

Faktör H ve CFH-ilişkili proteinler arasındaki genetik düzenlemeler birçok aHÜS hastasında saptanmaktadır. Birçok hastada anti-faktör H antikorları bulunmaktadır ve genellikle CFHR1/CFHR3 genini kodlayan genlerdeki homozigot delesyonla ilişkilidir. Atipik hemolitik üremik sendromda diaçil gliserol kinaz epsilon (DGKE) mutasyonu tanımlanmıştır.

Atipik Hemolitik Üremik Sendromda Histolojik Bulgular

Atipik hemolitik üremik sendromda görülen histopatolojik lezyonlar arteriyol ve kapillerde kalınlaşma, endotelial şişme ve ayrılma, protein ve hücre artıklarının subendotelial depolanması ile karakterizedir. Atipik HÜS'lü olgularda üç tip lezyon görülmektedir. Bunların hepsinde glomeruler hasar izlenmektedir. En sık görülen tipi olan trombotik mikroanjiyopati (TMA) glomeruler kapillerler subendotelial alandaki genişlemeye bağlı kalınlaşmıştır. Endotel hücreleri kapillerleri tıkayacak kadar şişmiş olabilir veya bazal membrandan ayrılabilir. Bu lezyonlar esas olarak glomeruler kapillerler veya preglomeruler kapillerlerde görülmekte büyük arterler nadiren etkilenmektedir.

İkinci tip olan arteriyel TMA'da arteriyoller ve interlobuler arterlerde etkilenir. İntimal ödem ve proliferasyon, arteriyel duvarın nekrozi, luminal daralma ve tromboz izlenir. Glomerüller iskemik ve büzüşmüş görülür. Arteriyel TMA daha çok şiddetli hipertansiyonu olup, tekrarlayan formlarda görülür ve kötü prognozla ilişkilidir.

Üçüncü tip lezyon ise lokal mikrosirkulasyonun bozulmasına ikincil gelişen akut kortikal iskemiye bağlı olan kortikal nekrozdur. Bu daha çok şiddetli STEC-HÜS olgularında görülmekle birlikte atipik HÜS'te de izlenebilir ve kronik böbrek hastalığı ile korelasyon gösterir.

İmmunofloresan mikroskobide glomerüllerde fibrin veya fibrinojen depozitleri görülebilir. Glomeruler kapillerler ve arteriyol ve küçük arterlerin endotelinde kompleman aktivasyon ürünlerinin birikimi izlenebilir.

Atipik HÜS'de trombotik mikroanjiyopati öncelikle böbrek damarlarını etkilerken, lezyon kalp, bağırsak, pankreas, akciğer ve özellikle beyin gibi diğer organlarında mikrovasküler yapılarını etkileyebilir.

Tablo I. Atipik Hemolitik Üremik Sendromun Sınıflandırılması

	Nedenleri
Kompleman-ilişkili	Mutasyonlar (CFH, CFI, MCP, C3, CFB, thrombomodulin genleri, CFH/CFHR, anti-CFH otoantikorları)
DGKE-eksikliği ilişkili	DGKE geninde homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlar
Kobalamin eksikliği	MMACHC geninde homozigot mutasyon
Sekonder HÜS	İlaçlar (kinin, antiviral, kanser kemoterapisi) Otoimmün hastalıklar (SLE, skleroderma, antifosfolipid antikör sendromu) Malignensi Kemik iliği transplantasyonu

CFB: kompleman faktör B, CFH: kompleman faktör H, CFHR: kompleman faktör H-ilişkili, CFI: kompleman faktör I, DGKE: diaçilgliserol kinaz ε, MCP: membran kofaktör protein, MMACHC: metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip C, SLE: sistemik lupus eritematozus.

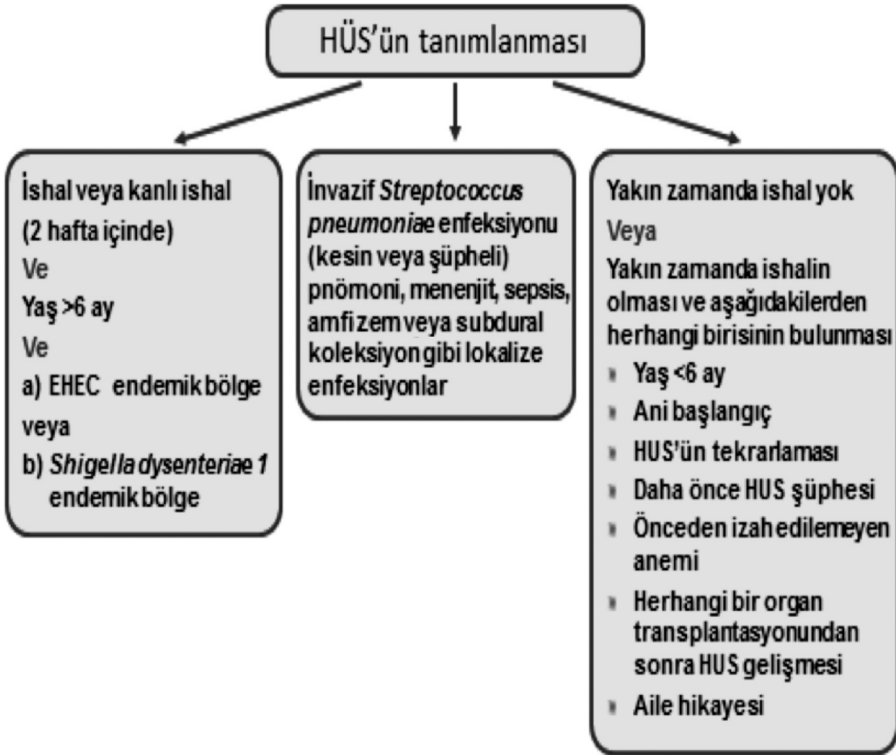
Klinik özellikler

Atipik hemolitik üremik sendrom hastalarının çoğunda hastalığın erken döneminde HÜS triadı belirtilerinin tamamı görülür. Arteriyal hipertansiyon sıkı ve çoğunlukla ciddidir. Hastaların %20'sinde hastalık başlangıcı, haftalar ya da aylar boyunca subklinik ilerleyen anemi ve dalgalanan trombositopeni şeklindedir. Tanı anında böbrek işlevleri normaldir. Bazı hastalarda anemi veya trombositopeni yoktur ve aktif renal trombotik mikroanjiyopatinin tek göstergesi hipertansiyon, proteinüri ve serum kreatinininde görülen ilerleyici artıştır.

Tanım olarak trombotik mikroanjiyopati temelde renal damarları etkiliyor olsa da hastaların yaklaşık %20'sinde lezyon diğer organların (kalp, bağırsaklar, pankreas, akciğerler ve özellikle beyin) mikrodamar yapılarını da etkiler. En sık (yaklaşık %10) görülen ekstrarenal belirtiler huzursuzluk, somnolans, konfüzyon, konvülsiyonlar, ensefalopati, serebrovasküler olaylar, hemiparezi, hemipleji ve koma gibi nörolojik belirtilerdir. Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığına ek olarak hastaların %3'ünde ani ölüme neden olabilen miyokard enfarktüsü gözlenmiştir. Orta ve büyük boy arter trombozu ya da darlığının, renal işlev kaybı varlığında olduğu gibi aHÜS seyrini komplike ettiğini gösterir kanıtlar vardır. Hastalığın semptomatik veya asemptomatik seyri sonrasında farklı organ yetmezlikleri ve ölüm çok hızlı meydana gelebilir. Bu komplikasyonların gelişim zamanı önceden kestirilememektedir.

Genellikle tek atak görülen STEC-HÜS'ün aksine aHÜS kronik bir süreçtir ve daha kötü prognozludur. Çocukların yarısının ve erişkinlerin çoğunun başvuru anında diyaliz ihtiyacı vardır. Son yıllarda anti-C5 monoklonal antikor *eculizumab* tedaviye dahil olana kadar hastaların yaklaşık %50'sinin böbrek işlevleri hiç düzelmemekteydi. İlk ataktan sonra mortalitenin çocuklarda erişkinlerden daha fazla olduğu bildirilmiştir; ancak son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme erişkinlerde daha sıktır. Başlangıçtan 3 ile 5 yıl sonra çocukların %36-48'i ve erişkinlerin %64-67'si ölmüş veya son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemiştir.

Çocuklarda, başlangıçtaki klinik durum değerlendirilerek ve laboratuvar testleri ile *Streptococcus pneumoniae*, STEC ve cobalamin C defekti veya TTP tanısı konularak tedavi yönlendirilebilir. Şekil 2'de de hemolitik üremik sendromlu çocukta tanıya yaklaşım anlatılmaktadır.



Şekil 2. Hemolitik üremik sendromun tanımlanması

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom ve Kompleman Sistemi

Günümüzde aHÜS hastalarının yaklaşık %60'ında kompleman sistemini ilgilendiren bir veya daha çok genetik ya da kazanılmış anormallik gösterilmiştir.

CFH mutasyonları, CFH-CFHR hibrit genleri ve anti-CFH antikorları

Kompleman faktör H, komplemanın alternatif yolağının en önemli plazma düzenleyicisidir. Kısa konsensus tekrarları (*short consensus repeats, SCR*) adı verilen 20 domainden oluşmakta ve 23 ekzon tarafından kodlanmaktadır. N-terminalindeki dört SCR, SCR 1-4; CFI aracılı C3b'nin inaktivasyonunda kofaktör olarak rol alan proteinin kompleman düzenleyici işlevine aracılık eder; C3b'ye bağlanırken CFB ile yarışır; C3 konvertazın yıkılmasını hızlandırır. Komplemanın sıvı fazındaki bu regülasyona ek olarak CFH, glikozaminoglikanlar gibi polianyonlara bağlanarak konak yüzeylerini korur. Kompleman faktör H'nin SCR 6-8 ve SCR 19-20'de olmak üzere, temel olarak C-terminali domainlerinin (SCR 19-20) böbrek endoteline bağlanmasını sağlayan farklı sülfat bağlama özgülüğü olan 2 tane glikozaminoglikan bağlama domaini vardır.

Atipik hemolitik üremik sendrom ve düşük CFH düzeyleri arasındaki ilişki 1980'lerde bildirilmiş ancak CFH genindeki mutasyonlar ilk defa 1998'de Warwicker ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bundan sonra sporadik veya ailesel aHÜS olan erişkin ve çocuklarda 100'den fazla *CFH* mutasyonu tanımlanmıştır. *CFH* mutasyonları vakaların %20-30'unda olmak üzere aHÜS hastalarında en sık görülen genetik anormalliklerdir. Heterozigot mutasyonu olan hastaların %30-50'sinde plazma C3 düzeyi azalmıştır.

CFH geni kompleman aktivasyonu regülatörleri kümesinde ve *CFH* ile ilişkili beş proteini kodlayan *CFHR1-5* genlerinin yakınında yer alır. Kompleman faktör H ve *CFHR*'ler yüksek oranda aynı sekansı içerirler. Bu homoloji, gen konversiyonlarına ve allelik olmayan homolog rekombinasyona (*nonallelic homologous recombination, NAHR*) neden olan genomik rearanjmana ve mikroholoji aracılı uç birleşimine (*microhomology-mediated end joining*) zemin hazırlar. Allelik olmayan homolog rekombinasyon sonucunda ilk 21 *CFH* ekzonu ve son iki *CFHR1* ekzonunu içeren bir hibrit gen olduğu gösterilmiştir. Atipik hemolitik üremik sendromda ilk 22 *CFH* ekzonu ve son 5 *CFHR3* ekzonundan oluşan bir başka hibrit gen de bildirilmiştir. Yakın zamanda 14 yaşındaki bir aHÜS hastasında ek bir *CFHR3* kopyası oluşumuna

ve *CFHR1*'in ilk 4 ekzonu ve CFH'nin son 2 ekzonundan oluşan yeni bir hibrit geninin oluşmasına neden olan yeni bir NAHR oluşumu bildirilmiştir. Tüm hibrit genler aHÜS hastalarının %3-5'inde bulunur ve endotel yüzeyinde kompleman regülasyonunun azalmasına neden olan gen ürünlerinin oluşumuna neden olur.

2005'de bir aHÜS hastasında anti-CFH IgG antikorlarına ikincil kazanılmış CFH bozukluğu tanımlanmıştır. Bu vakalar, hastaların %5-10'unu ve pediatrik vakaların yaklaşık %20-50'sini oluşturur. Anti-CFH antikorları olan hastaların %90'ında CFHR1 ve CFHR3'ün homozigot delesyonuna bağlı *CFHR1* ve *CFHR3*'ün tam yokluğu vardır. Anti-CFH antikor geliştirmeyen sağlıklı Kafkas bireylerde %4 sıklıkla bir polimorfizm de izlenmiştir. Daha güncel çalışmalarda ise CFHR1 eksikliği ile sonuçlanan *CFHR1* mutasyonlarında ya da *CFHR1* ve *CFHR4*'ü birleştiren bir delesyondan kaynaklanan olan bazı aHÜS hastalarının anti-CFH antikorları geliştirdiği görülmüştür. Bu durum, otoantikor oluşumu için CFHR1'in tek başına esas yatkınlık oluşturan faktör olduğuna işaret ediyor olabilir.

Epitop haritalaması, başlangıçta anti-CFH antikorların esas olarak SCR 19 ve 20'ye bağlandığına işaret etmiş, daha sonra CFH'nin birçok epitopuna antikor yanıtının poliklonal olduğu bildirilmiştir. CFHR1 ve CFHR2'de çapraz reaksiyon olduğu da bulunmuştur. Birkaç çalışmada anti-CFH antikorlarının CFH'nin C3b ve diğer C3 parçalarına bağlanmasını azaltma, CFH aracılı hücre yüzey korunmasını bozmak ve bazı hastalarda da kofaktör aktivitesini bozmak ya da hızlandırıcı aktivitesini baskılamak gibi çeşitli işlevleri bozduğunu gösterilmiştir. Plazma C3 düzeyleri anti-CFH antikorları olan hastaların %40-60'ında azalmıştır. CFH otoantikorları serumda hastaların %28'inde görülen düşük CFH düzeylerini açıklayabilecek olan immün kompleksler oluşturur.

MCP mutasyonları

Membran kofaktör proteini hastaların hücrelerinde biriken C3b ve C4b moleküllerinin CFI aracılı kesilmesinin (*cleavage*) kofaktörü olarak rol oynayan hücre yüzeyine bağlı kompleman regülatör proteindir.

MCP mutasyonları ve aHÜS arasındaki ilişki ilk olarak 2003'de Noris ve arkadaşları ile Richard ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Şimdiye kadar hastaların %10-15'inde bulunan ve çoğu heterozigot olan 40'dan fazla *MCP* mutasyonu bulunmuştur. Çoğu regülasyon için kritik olan ekstrasellüler SCR 1-4'de toplanmıştır. Mutant proteinler C3b ile zayıf bağlanır ve bu proteinle-

rin kofaktör aktivitesi düşüktür. Hastaların çoğunun (yaklaşık %75) periferik lökositlerinde MCP ekspresyonu azalmıştır. Daha az sıklıkla MCP ekspresyonu normaldir ancak protein işlevsizdir. Memebran kofaktör protein değişikliklerinin komplemanı sıvı fazında aktive etmesi beklenmediği için *MCP* mutant hastalarda C3 düzeyleri sıklıkla normaldir.

CFI mutasyonları

Kompleman faktör I, kofaktörlerinin (C3b için CFH, C4b için C4BP, her ikisi için MCP ve CR1) varlığında C3b ve C4b'nin kesilmesini sağlayan bu nedenle kompleman regülasyonunda kritik bir aracı olan bir serum serin proteazıdır.

CFI mutasyonları ilk olarak 2004'de tanımlanmıştır. Atipik hemolitik üremik sendrom hastalarında tümü heterozigot olan yaklaşık 40 tane *CFI* mutasyonu bildirilmiştir. Yayınlanan serilere göre *CFI* mutasyonları hastaların %4-10'unda görülür. Bunların çoğu serin proteaz domaininde toplanmıştır. Mutasyonların yaklaşık %50'si varsayılan proteinin salgılanmasını uyarır; bazılarında da protein salgılanır ancak sıvı fazda ve hücre yüzeyinde C3b/C4b'nin değişken miktarda yıkımına neden olan proteolitik aktivitesinde bozukluk vardır. Hastaların %20-30'unda *CFI* düzeyi normalken C3 düzeyi azalmıştır.

Alternatif yolağın C3 konvertaz bileşenlerindeki mutasyonlar

Alternatif yolağın C3 konvertaz bileşenleri olan CFB ve C3'ü kodlayan genleri (CFB, C3) etkileyen heterozigot işlev kazanımı mutasyonları ilk kez sırasıyla 2007 ve 2008'de tanımlanmıştır. Çoğu C3 mutasyonu kompleman regülatörlerinin C3b'ye bağlanma yeteneğinde ve mutant C3b'nin yıkımında ağır bozukluğa yol açar. Yakın zamanda aHÜS hastalarında C3'ün CFB'ye daha yüksek bir afiniteyle bağlanmasına neden olan ve C3 konvertaz oluşumunu artıran iki mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, glomerül endotelinde ve plateletlerde kompleman aktivitesinde artışa neden olur. Hastaların %70-80'inde plazma C3 düzeyleri düşüktür. Kompleman 3 mutasyonları aHÜS hastalarının %2-10'unda görülür.

CFB mutasyonları C5b-9 kompleks oluşumu ve endotelial hücre yüzeyinde C3 parçalarının birikimini artıran, CFH baskılamasına dirençli olan ve C3 konvertazın stabilite ve aktivitesini artıran süper-B oluşumuna neden olur. *CFB* mutasyonu olan hastalarda C3 düzeyleri çok düşüktür ve alternatif yolağa aşırı aktivasyon vardır. Plazma CFB düzeyleri normal veya düşük olabilir. *CFB* mutasyonları çok nadirdir, aHÜS hastalarının sadece %1-4'ünde görülür.

THBD mutasyonları

Trombomodulin (THBD), trombin tarafından protein C'nin aktivasyonunu ve kompleman kökenli anafilotoksinler olan C3a ve C5a'yı da inaktive eden bir fibrinoliz inhibitörü olan trombin aracılı plazma prokarboksipeptidaz B aktivasyonunu (*'thrombin-mediated activation of plasma pro-carboksipeptidase B, TAFI'*) uyarır. THBD'nin aynı zamanda kofaktörlerin varlığında CFI aracılı C3b inaktivasyonunu hızlandırarak alternatif yolağı baskıladığı gösterilmiştir.

THBD heterozigot mutasyonları aHÜS hastalarının %3-4'ünde bulunur. *THBD* mutasyonları ve aHÜS ilişkisi birbirinden bağımsız iki kohortta daha gösterilmiştir. Bu mutant proteinleri sentezleyen hücreler C3b'yi normal *THBD* sentezleyen hücrelerden daha az etkinlikle inaktive eder. Bu veri kompleman ve koagülasyon arasında işlevsel bir ilişki olduğunu göstermektedir. C3 düzeyleri *THBD* mutant hastaların yarısında azalmıştır.

Kombine kompleman anormallikleri

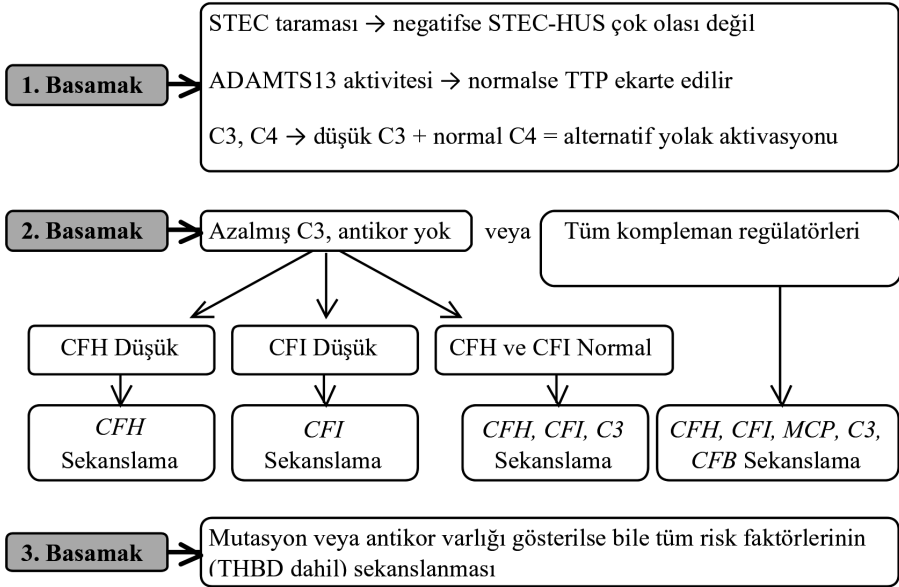
Bazı hastalarda birden fazla kompleman geninde mutasyon ya da bir kompleman geninde mutasyonla birlikte anti-CFH antikorlar bildirilmiştir. Avrupa'dan dört kohortun incelendiği bir çalışmada kompleman genleri için taranan 795 aHÜS hastasının 268'inde (%95,6) kombine mutasyon olduğu bildirildi. *CFH*, *C3* ya da *CFB* mutasyonu olan hastaların sadece %8-10'unda diğer genlerde mutasyon saptanmış, *CFH*, *C3* ya da *CFB* mutasyonlarının tek başına da aHÜS'e yol açabileceğini göstermiştir. *MCP* ya da *CFI* mutasyonu taşıyan hastaların yaklaşık %25'inde diğer kompleman genlerinde ikinci ya da üçüncü bir mutasyon saptanmıştır.

DGKE mutasyonları

Çok yakın zamanda dokuz aHÜS hastasında diaçil-gliserol kinaz ϵ 'yi (*DGKE*) kodlayan gende homozigot ya da compound heterozigot mutasyon gösterilmiştir. Bu hastalar arasında akrabalık bulunmadığı bildirilmiştir. Atipik hemolitik üremik sendrom ile kendini gösteren mutasyon taşıyıcılarında 1 yaşından önce persistan hipertansiyon, hematüri ve proteinüri saptanmış, hastalar 1 yaşında kronik böbrek yetmezliği geliştirmiştir. Endotel, plateletler ve podositlerde eksprese edilen *DGKE*'nin kompleman kaskadıyla ilişkili olmadığı açıktır ve bu mutasyonun hangi mekanizma ile aHÜS'e neden olduğu aydınlanmamıştır.

İnkomplet penetrans ve tetikleyici faktörler

Kompleman genleri ile ilişkili mutasyonlar sağlıklı aile üyelerinde de bulunabilir. İnkomplet penetrans *CFH*, *CFI*, *MCP*, *CFB* ve *C3* mutasyonu taşıyan hastaların yaklaşık %50'sinde bildirilmiştir. Bu nedenle aHÜS gelişiminde genetik değişikliklerin önemli olduğu; ancak yeterli olmadığı söylenebilir. Yukarıda tartışıldığı gibi hastalar birden fazla gende mutasyon taşıyabilir ya da mutasyonlar otoantikorlarla kombine olabilir; bunun dışında *CFH*, *MCP* ya da *CFHR1*'de yaygın görülen riskli genetik varyantlar (SNP ve haplotip blokları) ile birlikte kombine mutasyon taşıyabilirler. Değişiklik sayısının arttığı hastalarda penetransın daha fazla olduğu gözlenmiştir. Hasta, çoklu genetik/kazanılmış risk faktörlerini taşımadığı sürece aHÜS orta yaşa kadar ortaya çıkmayabilir. Bu da hastalığın ortaya çıkması için tetikleyici bir uyarının gerektiğine işaret etmektedir (çoklu vuruş teorisi, 'multiple hits theory').



Şekil 3. HÜS'te Kompleman Sistemi Tarama Stratejisi

STEC: Shiga toksin üreten *Escherichia coli*, STEC-HÜS: Shiga toksin üreten *Escherichia coli* ilişkili hemolitik üremik sendrom, TTP: Trombotik trombositopenik purpura, C3: kompleman 3, C4: kompleman 4, CFH: kompleman faktör H, CFI: kompleman faktör I, MCP: membran kofaktör proteini, CFB: kompleman faktör B.

Hastaların yarısından fazlasında üst solunum yolu enfeksiyonları ya da gastroenteritler hazırlayıcı olay olarak bildirilmiştir. İshal ile STEC-HÜS ilişkisi iyi bilinse de ishal, hastaların %24'ünde aHÜS'den de önce olabilir. İshalin tetikleyici bir olay mı olduğu yoksa trombotik mikroanjiyopatinin yaygın olması sonucu mu görüldüğü hala açık değildir. Fulminan hastalık, ailede hastalık varlığı ya da relapslar ile giden aHÜS için araştırılan hastalarda varisella, H1N1 influenza ve ilginç olarak STEC ishali bildirilmiştir. Gebelik kadınlarda sık görülen bir tetikleyicidir. Atipik hemolitik üremik sendrom görülen kadınların %20'si hastalığı gebelik süresince, %80'si postpartum dönemde geçirir. Genetik olarak yatkın bireylerde, alternatif yolağı tetikleyen ve kısır döngüyü başlatan başka bir zararsız uyarandan kaynaklanan atipik HÜS, kontrol altına alınamayabilir (Şekil 3).

Prognoz

Prognoz, genotipe göre değişmektedir. En kötü prognozlu mutasyon CFH mutasyonu iken, en iyi prognozlu olan MCP mutasyonudur. C3, CFI, THBD ve CFB mutasyonu olan hastaların da prognozu kötüdür.

Çocuklarda en önemli iki kohort Fransız ve İtalyanların oluşturduğu serilerdir. Bu hastaların hiçbirisi *eculizumab* ile tedavi edilmemiştir. Çocuk aHÜS hastalarının %48'i tanı anından beş yıl sonra ya kaybedilmiş ya da son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir.

Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması, C5 aktivasyonunu inhibe eden ilaç olan *eculizumab*'ın kullanımı ile hastalarda daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Licht ve arkadaşları aHÜS tanısı alan çocuk hastaların iki yıllık sonuçlarını yayınlamıştır. Uzun süreli *eculizumab* tedavisinin özellikle böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu alanda artan klinik deneyimler ışığında hastalara erken dönemde *eculizumab* tedavisi başlanması hasta sağ kalımını arttırdığı ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini azalttığı gözlenmektedir.

Kaynaklar

1. Bajic G, Degn SE, Thiel S, Andersen GR. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases. *EMBO Journal* 2015; 34(2): 2735-2757.
2. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006; 70(3): 423-431.
3. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L et al. Mutations in complement C3 predisposing to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112: 4948-4952.
4. Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Br Med Bull* 2006; 77-78;5-22.
5. Landau D, Loirat C et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006; 70: 423-431.
6. Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of *eculizumab* in atypical hemolytic uremic syndrome from 2 year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87:1061-1073.
7. Licht C, Greenbaum LA, Muus p et al. Efficacy and safety of *eculizumab* in atypical hemolytic uremic syndrome from 2 year extension of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87:1061-1073.
8. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-1972.
9. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;8: 6-60.
10. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N et al. An international consensus approach to the management of atypical heolytic uremic syndrome in children. *Pediatr nephrol*
11. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010; 31(6): E1445-60.
12. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 399-420.
13. Nester CM, Barbour T, Rodriquez de Cordoba, Dragon-Durey MA et al. Atypical a HUS: State of the art. *Molecular Immunology* 2015(67): 31-42.
14. Nester CM. Manag,ng hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 201587: 882-884.
15. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic- Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1676-1687.
16. Noris M, Remuzzi G. Glomerular Disease Dependent on Complement Activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(2): 359-375.

17. Noris M, Remuzzi G. Glomerular diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical hemolytic uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(2): 359-375.
18. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844-1859.
19. Picard C, Burtsey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathologie Biologie* 2015; 63: 136-143.
20. Roumenia LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, Halbwachs- Mecarelli L et al. Alternative complement pathway assesment in patients with atypical HUS. *J Immunol* 2011; 365:8-26.
21. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013; 6(23); 56-76.
22. Sellier- Leclerc AL, Fremeaux- Bacchi V, Macher MA, Niaudet P et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18; 2392-2400.

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM GENETİĞİ

Dr. Fatih Özaltın*

Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) 1980'lerin başında kompleman sisteminin anormallikleri, özellikle de alternatif yolağın anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Genom boyu bağlantı analizi ile aHÜS ve 1q32 kromozom bölgesinde yer alan ve kompleman faktör H ile diğer kompleman düzenleyici genleri barındıran RCA (*regulator of complement activation*) gen kümesi arasındaki ilişki 1998 yılında ortaya konmuştur. Bu bulgular, aHÜS'e genetik yatkınlığı ortaya koyan ve aHÜS'ün patogenetik mekanizmalarını açığa çıkaran bir seri çalışmanın tetiğini çekmiş, daha önceleri aHÜS'ün hipokomplementemi ile ilişkili bir patoloji olduğu kanısını değiştirmiş, aHÜS'ün gerçekte kompleman aktivasyonundaki bir disregülasyondan kaynaklanan, doku hasarına neden olan bir bozukluk olduğu gerçeğini ortaya koymuştur. aHÜS vakalarının çoğunda güçlü bir genetik bileşen vardır. Bunlar, kompleman faktör H (CFH), membran ko-faktör protein (MCP), kompleman faktör I (CFI), kompleman faktör B (CFB), kompleman 3 (C3) proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon ya da polimorfizmler şeklindedir. Homozigot mutasyonlar hastaların bazılarında bildirilmiş olmakla birlikte mutasyonlar çoğunlukla heterozigottur. Birden fazla gende mutasyonun olduğu kombine anormallikler de bildirilmiştir. Kompleman sistemindeki düzenleyici proteinleri kodlayan genlere ilave olarak koagülasyon sisteminde görevli proteinleri kodlayan genlerde de mutasyonlar aHÜS hastalarının bazılarında rapor edilmiştir. Bunlar, antikoagülan olan trombin için ko-faktör olan, aynı zamanda CFI aracılı C3b inaktivasyonunu düzenleyici fonksiyonu da olan trombomodülin (*THBD*) ve fibrinoliziste önemli bir rol oynayan plazmine dönüştürülen plazminojen (*PLG*) mutasyonlarıdır. Son olarak, podosit homeostazında görev alan ve en-

* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

dotel hücreleri ile trombositlerde protein kinaz C aktivitesini düzenleyen bir hücre içi enzim olan diaçil gliserol kinaz epsilon ($DGK\epsilon$) kodlayan *DGKE* mutasyonları da trombotik mikroangiopati ve 1 yaş altında başlayan aHÜS hastalarında tanımlanmıştır.

Bir taraftan plazmada aktif olan kompleman sistemi, diğer taraftan hücre yüzeylerdeki korumanın yetersizliği, hücre yüzeylerinde kontrolsüz kompleman aktivasyonu ile sonuçlanan aHÜS tablosuna neden olur. Atipik hemolitik üremik sendrom ile ilişkili mutasyonlar, örneğin plazmada faktör H ya da I konsantrasyonunu azaltarak ya da hücre yüzeylerinde MCP ifadesini azaltarak hastalığa eğilim yaratırlar. Kompleman sistemini aktive eden bir uyaran varlığında, genetik olarak yatkın bu bireylerde endotel hücreleri üzerinde hasara neden olan C3b birikimi ve amplifikasyonu ortaya çıkar. aHÜS'e özgü hücre yüzeylerindeki disregülasyon, plazmada C3 tüketimi ve ağır hipokomplemanemiye neden olan sıvı fazdaki disregülasyondan tamamen farklıdır. İkinci durumun tipik örneği C3 glomerulopati'dir. Bu nedenle CFH ve diğer düzenleyici proteinlerdeki farklı mutasyon ve polimorfizmler, hücre yüzeylerinde ya da sıvı fazda neden oldukları kompleman disregülasyonuna bağlı olarak farklı patogenetik mekanizmalara ve klinik tablolara neden olabilir.

Kompleman Faktör H Mutasyonları, CFH-CFHR Hibrid Genler ve anti-CFH Otoantikorları

Kompleman faktör H alternatif kompleman yolağının en önemli düzenleyicisidir. Yirmi üç ekzon tarafından kodlanan 20 SCR (*short consensus repeat*)'den oluşur (Şekil 1). İlk 4 amino terminal SCR, CFH proteininin kompleman düzenleyici fonksiyonlarına aracılık eder. Bunlar; a) C3b'nin CFI-aracılı inaktivasyonunda ko-faktör fonksiyonu, b) C3b'ye bağlanmada CFB ile yarış, c) C3 konvertazın yıkılmasının hızlandırılması. Sıvı fazdaki regülasyona ilave olarak CFH, glikozaminoglikanlar gibi polianyonlara bağlanarak hücre yüzeylerini komplemandan koruma özelliğine de sahiptir. Kompleman faktör H'nin iki glikozaminoglikan bağlanma bölgesi vardır (SCR6-8 ve SCR19-20). Bunlar farklı sülfat özelliklerine sahiptir. Bu nedenle SCR19-20, renal endotele bağlanmada birinci derecede sorumludur.

Atipik hemolitik üremik sendrom ile düşük CFH seviyeleri 1980'lerden beri bilinmektedir ancak *CFH* geninde ilk mutasyonun saptanması 1998'de ol-

muştur. O zamandan beri 100'den fazla *CFH* mutasyonu sporadik ve ailesel aHÜS'lü erişkin ve çocuklarda tanımlanmıştır. Her çeşit mutasyon (nonsense, missense, küçük insersiyon/delesyon) bildirilmiştir (Şekil 1). *CFH* mutasyonları aHÜS hastalarında en sık karşılaşılan genetik anormallik olup hastaların %20-30'undan sorumludur (Tablo 1). Bazı hastalarda homozigot mutasyonlar olsa da çoğunluğu heterozigottur ve mutasyonların %50'den fazlası SCR19-20 üzerindedir (Şekil 1). Bu bölge CFH proteininin hücre yüzeylerine bağlanıp buralarda komplemanın lokal aktivasyonunu kontrol etme yeteneği açısından kritik bir bölgedir. Bazı mutasyonlar kantitatif olarak CFH eksikliği ile ilgili iken çoğunluğunda plazma CFH seviyeleri normaldir ancak mutant proteinin endotel hücreleri ve trombositler üzerine bağlanma ve komplemanı düzenleme yeteneği bozuktur. Plazma C3 düzeyleri heterozigot mutasyonu olan hastaların %30-50'sinde düşüktür.

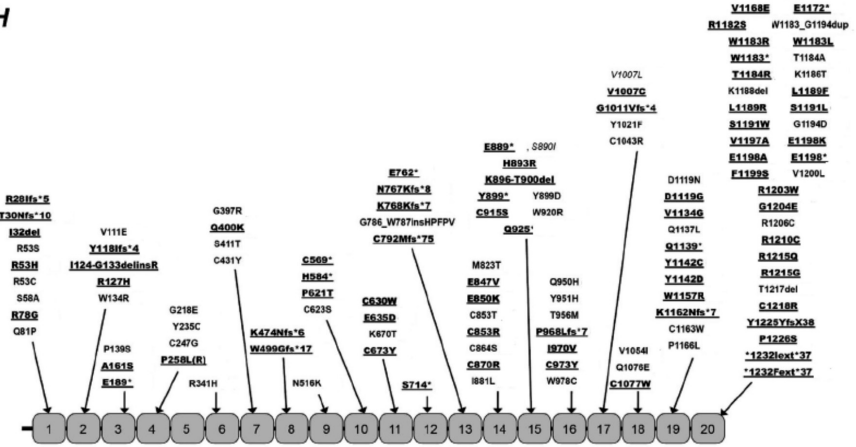
Tablo 1. aHÜS ile ilişkili genetik ve kazanılmış anormalliklerin sıklığı (Mele C et al. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 399-420'den uyarlanmıştır)

Genetik/kazanılmış anormallik	Sıklık (%)
<i>CFH</i> mutasyonları	20-30
<i>CFH/CFHR</i> hibrid genler	3-5
CFH otoantikorları	5-10
<i>MCP</i> mutasyonları	10-15
<i>CFI</i> mutasyonları	4-10
<i>C3</i> mutasyonları	2-10
<i>CFB</i> mutasyonları	1-4
<i>THBD</i> mutasyonları	3-4
Birden fazla kompleman anormallikleri	3,4
<i>DGKE</i> mutasyonları	Bilinmiyor

CFH geni, RCA gen kümesi içinde bulunmaktadır ve CFH ilişkili proteinleri kodlayan genlere (*CFHR1-5*) çok yakındır. *CFH* ve *CFHR1-5* genleri yüksek

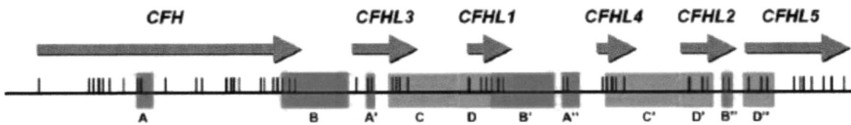
derecede dizi benzerliği göstermektedirler (Şekil 2). Bu benzerlik *nonallelic* homolog rekombinasyon (NAHR) ve “*microhomology-mediated end joining*” olayları aracılığı ile gen konversiyon ve genomik yeniden düzenlenmelere eğilim yaratır (Şekil 3). *CFH* geninin ilk 21 ekzonu ile *CFHR1* geninin son 2 ekzonundan oluşan bir hibrid gen gösterilmiştir. İlk 22 *CFH* ekzonu ile son beş *CFHR3* ekzonundan oluşan bir hibrid gen de aHÜS’de bildirilmiştir. Yakın zamanda, *CFHR3* geninin ilave bir kopyası, *CFHR1*’in ilk dört ekzonu ile *CFH*’ın son iki ekzonundan oluşan bir hibrid gen 14 yaşında bir aHÜS hastasında bildirilmiştir. Endotel yüzeylerde kompleman düzenleyici aktivitede azalma ile sonuçlanan gen ürünlerine neden olan hibrid genler aHÜS hastalarının %3-5’inden sorumludur (Tablo 1).

CFH



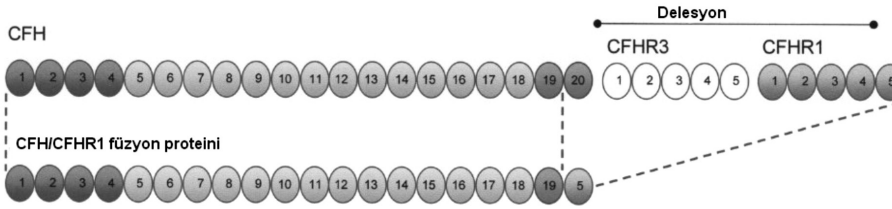
Şekil 1. *CFH* proteininin şematik resmi ve tanımlanmış olan mutasyonların lokalizasyonları. Numaralandırılmış her bölge bir SCR'yi temsil etmektedir (SCR1-20). (Rodríguez de Córdoba et al. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 422-430'dan uyarlanmıştır).

CFH: kompleman faktör H, SCR: short consensus repeat.



Şekil 2. RCA gen kümesi içinde yer alan genler. Sekans homolojisi gösteren bölgeler aynı renk ile gösterilmiştir (Venables et al. *PLoS Med* 2006;3:e431'dan uyarlanmıştır)

RCA: regulator of complement activation



Şekil 3. Genomik yeniden düzenlenme ile oluşmuş hibrid genin şematik gösterimi. CFH'nin ilk 19 SCR ile CFHR1'in 5.SCR'sinden oluşan füzyon proteini (Venables et al. PLoS Med 2006)

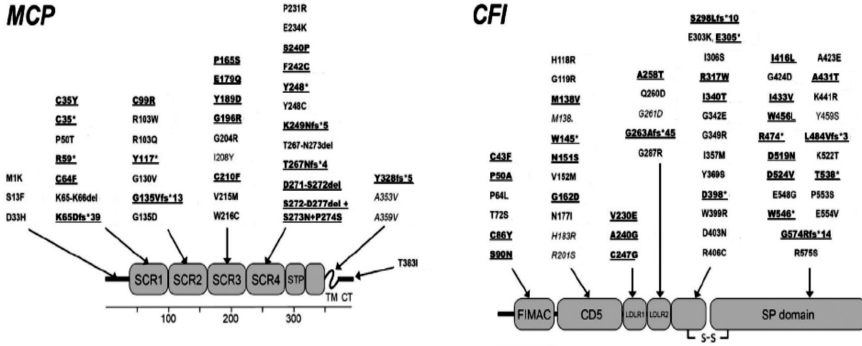
CFH: kompleman faktör H, SCR: *short consensus repeat*

İlk kez 2005 yılında anti-CFH IgG otoantikorlarına bağlı kazanılmış CFH defekti, aHÜS hastalarında tanımlanmıştır. Bu vakalar, hastaların %5-10'unu oluşturur (Tablo 1). Anti-CFH antikorlu hastaların %90'ında *CFHR1* ve *CFHR3* genlerindeki homozigot delesyona ikincil CFHR1 ve CFHR3 proteinlerinde tam bir eksiklik söz konusudur. *CFHR1-3* delesyonu aslında bir polimorfizm olup anti-CFH antikorlu geliştirmeyen sağlıklı popülasyonda %4 oranında görülmektedir. Antikor, CFH proteini üzerinde birçok epitopa bağlanabilmektedir. CFHR1 ve 2 ile çapraz reaksiyon gösterebilmektedir. Anti-CFH antikorlarının birçok fonksiyonel sonucu olduğu saptanmıştır. Bunlar; 1) CFH'nin C3b ve diğer C3 fragmanlarına bağlanmasını azaltmaktadırlar, 2) CFH aracılı hücre yüzey korunmasını bozmaktadırlar, 3) Bazı bireylerde CFH'nin, ko-faktör ve C3 konvertazın yıkılmasını hızlandırma aktivitesini bozduğu gösterilmiştir. Plazma C3 düzeyleri, anti-CFH antikorlu hastaların %40-60'ında azalmıştır. CFH otoantikorları serumda immün kompleksler oluşturabilir ve bu durum hastaların %28'inde görülen düşük plazma CFH düzeylerini açıklayabilir.

Membran ko-faktör protein (MCP) mutasyonları

Membran ko-faktör, yüzeylere bağlı kompleman düzenleyici protein olup, hücreler üzerinde biriken C3b ve C4b moleküllerinin CFI aracılı yıkımında ko-faktör görevi görür. *MCP* mutasyonları ile aHÜS ilişkisi ilk kez 2003 yılında tanımlanmıştır. Şimdiye kadar 40'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır ve aHÜS hastalarının %10-15'inden sorumludur (Tablo 1). Çoğunluğu heterozigot olup regülasyonda kritik olan SCR1-4 üzerindedir (Şekil 4). MCP mutant

protein C3b'ye zayıf bağlanır ve düşük ko-faktör aktivitesi gösterir. Hastaların %75 kadarında periferik lökositlerde MCP ifadesi azalmıştır. Daha az sıklıkta MCP ifadesi normaldir ancak protein fonksiyonel değildir. MCP değişikliklerinin sıvı fazda komplemanı aktive etmesi beklenmediğinden plazma C3 seviyeleri normaldir.



Şekil 4. MCP ve CFI protein domainleri ve tanımlanmış mutasyonların lokalizasyonları (Rodríguez de Córdoba et al. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 422-430'dan uyarlanmıştır).

MCP: membran kofaktör proteini, CFI: kompleman faktör I

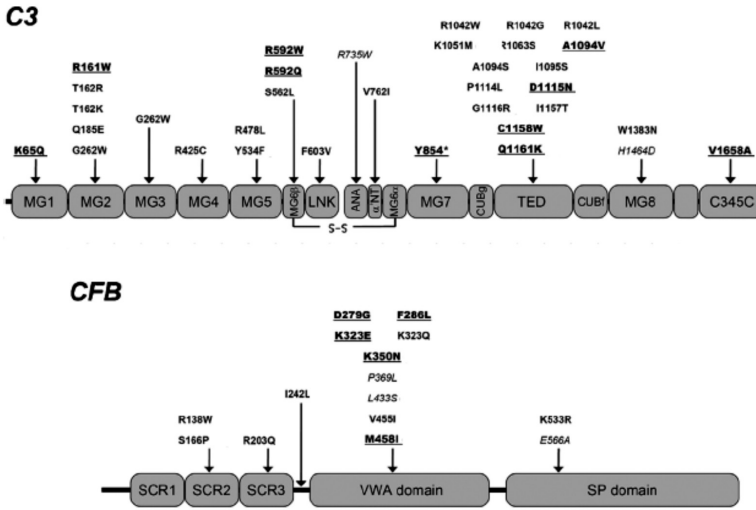
Kompleman faktör I mutasyonları

Kompleman faktör I bir serum serin proteaz olup ko-faktörlerin varlığında C3b ve C4b'yi parçalayarak kompleman regülasyonda kritik bir aracı olarak fonksiyon görür. Bu ko-faktörler C3b için CFH, C4b için C4BP, C3b ve C4b'nin her ikisi için MCP'dir.

CFI mutasyonları ilk kez 2004 yılında tanımlanmıştır. Şimdiye kadar yaklaşık 40 farklı mutasyon bildirilmiştir ve tamamı heterozigottur. CFI mutasyonları hastaların %4-10'undan sorumludur (Tablo 1). Mutasyonların %80'i serin proteaz bölgesindedir (Şekil 4). Mutasyonların yaklaşık %50'si protein yapısında eksikliğe neden olur. Bazı mutasyonlarda protein yapıdır ama proteolitik aktivitesi bozuktur ve sıvı fazda ve yüzeylerde C3b/C4b yıkımında değişikliklere neden olur. Hastaların %20-30'unda plazma C3 düzeyleri düşükken CFI seviyeleri normaldir. Bazı hastalarda ise plazma C3 düzeyleri normalken CFI düzeyleri düşüktür.

C3 mutasyonları

Fonksiyon kazandıran (*gain-of-function*) heterozigot C3 mutasyonları 2008 yılında tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu kompleman düzenleyicilerinin C3b'ye bağlanmasında defekte neden olduğu gibi mutant C3b'nin yıkımında ağır bozukluğa da neden olur. Mutant proteinin CFB'ye daha yüksek afinite ile bağlanarak C3 konvertaz oluşumunda artışa neden olduğu da yakın zamanda gösterilmiştir. Bu mutasyonlar glomerüler endotel ve trombositler üzerinde artmış kompleman aktivasyonuna neden olur. Plazma C3 düzeyleri hastaların %70-80'inde düşüktür. C3 mutasyonları aHÜS hastalarının %2-10'undan sorumludur (Tablo 1, Şekil 5).



Şekil 5. C3 ve CFB protein domainleri ve tanımlanmış mutasyonların lokalizasyonları (Rodríguez de Córdoba et al. Semin Thromb Hemost 2014; 40: 422-430'dan uyarlanmıştır).

C3 : kompleman 3, CFB: kompleman faktör B

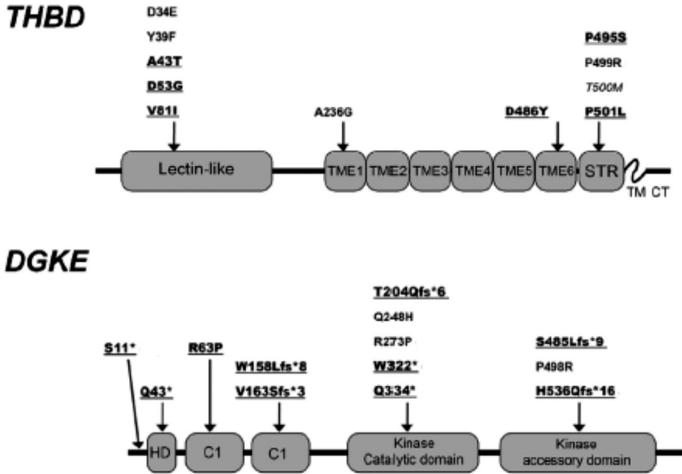
Kompleman faktör B mutasyonları

Kompleman faktör B mutasyonları, C3 konvertazın stabilitesi ve aktivitesinde artışa neden olan, CFH ile yıkıma dirençli “super B” oluşumuna neden olur böylelikle endotel hücre yüzeylerinde C3b fragmanlarının birikimi ve C5b-9 komplekslerinin oluşumu artar. Bu hastalarda alternatif yolak sürekli aktiftir ve bu nedenle çok düşük plazma C3 düzeyleri görülür. Plazma CFB seviyeleri normal ya da düşük olabilir. CFB mutasyonları hastaların %1-4'ünden sorumludur (Tablo 1, Şekil 5).

Trombomodulin mutasyonları

Trombomodulin, trombin tarafından protein C'nin aktivasyonunu kolaylaştırır, C3a ve C5a'yı da inaktive eden anti-fibrinolitik plazma prokarboksipeptidaz B'nin (TAFI) trombin aracılı aktivasyonunu artırır. THBD'nin ko-faktörler varlığında C3b'nin CFI aracılı inaktivasyonunu hızlandırarak alternatif yolağın aktivitesini azalttığı da gösterilmiştir.

THBD'yi kodlayan gendeki heterozigot mutasyonlar aHÜS'lü hastaların %3-4'ünde saptanmıştır (Tablo1, Şekil 6). Mutant proteinleri ifade eden hücrelerin normal protein ifade eden hücrelerle karşılaştırıldığında C3b'yi daha az etkinlikle inaktive ettiği gösterilmiştir. Bu veriler kompleman ve pıhtılaşma sistemleri arasındaki fonksiyonel ilişkiyi ortaya koymaktadır. Hastaların yarısında plazma C3 düzeyleri azalmıştır.



Şekil 6. THBD ve DGKE protein domainleri ve tanımlanmış mutasyonların lokalizasyonları (Rodríguez de Córdoba et al. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 422-430'dan uyarlanmıştır).

THBD: trombomodulin, DGKE: diaçil gliserol kinaz epsilon kodlayan gen

Birden fazla kompleman anormallikleri

Bazı hastalarda birden fazla kompleman geninde mutasyon ya da bir kompleman geninde mutasyona ilave olarak anti-CFH antikorlarının varlığı bildiril-

miştir. Bu vakalar hastaların %3,4'ünü oluşturmaktadır (Tablo 1). *CFH*, *C3* ve *CFB* mutasyonu olan hastaların sadece %8-10'unda ilave anormallik varken *MCP* ve *CFI* mutasyonu saptanan hastaların %25'inde diğer kompleman genlerinde iki veya üçüncü mutasyon saptanmıştır. Bu durum *CFH*, *C3* ve *CFB* mutasyonlarının aHÜS geliştirmede tek başına yeterli olabileceğini düşündürmektedir.

Diaçil gliserol kinaz epsilon mutasyonları

Yakın zamanda *DGKE* mutasyonlarının aHÜS ile ilişkisi 9 farklı ailede gösterilmiştir (Şekil 6). Mutasyon taşıyan aHÜS'lü bireylerde bir yaşından önce inatçı hipertansiyon, hematüri, proteinüri ve zamanla kronik böbrek yetmezliğine gidiş bildirilmiştir. *DGKE*, endotel hücreleri, trombositler ve podositlerde ifade edilmektedir. *DGKE*'nin kompleman sistemi ile ilişkisinin olmadığı açıktır ancak mutasyonlarının nasıl aHÜS'e neden olduğu tam olarak açıklanabilmiş değildir.

İnkomplet penetrans ve tetikleyici faktörler

Kompleman genlerinde mutasyonlar aHÜS'lü hastaların sağlıklı aile bireylerinde de bulunabilir. İnkomplet penetrans *CFH*, *CFI*, *MCP*, *CFB* ve *C3* mutasyonu taşıyan bireylerin yaklaşık %50'sinde bildirilmiştir. Bu nedenlerle genetik değişikliklerin önemli olduğu ancak aHÜS gelişimi için yeterli olmadığı sonucu çıkarılabilir. Hastalarda birden fazla kompleman anormallikleri olabilir; bunlar mutasyon ile birlikte sık görülen risk varyantları taşıyor olabilirler. Bunlar *CFH*, *MCP* ya da *CFHR1* için tek nükleotid polimorfizmleri ve haplotip blokları şeklinde olabilir. Hastalardaki değişikliklerin sayısı arttıkça penetransın da arttığı gözlenmiştir. Birden fazla genetik ya da kazanılmış risk faktörlerinin varlığında bile hastalık orta yaşlara dek gelişmeyebilir. Bu da hastalığın ortaya çıkabilmesi için tetiği çeken bir uyarıya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir (çoklu vuruş teorisi). Başlatıcı olay sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu ya da gastroenterittir. Hastaların %50'sinden fazlasında bildirilmiştir. Diyare ile ilişki STEC-HÜS'de iyi bilinmektedir ancak aHÜS'lü hastaların %24'ünde de hastalığın başlamasından önce vardır. Ancak diyarenin tetiği çeken bir faktör mü yoksa trombotik mikroangiopatinin yaygın tutulumunun bir parçası mı olduğu kesin olarak aydınlatılamamıştır. aHÜS'ün diğer

tetikleyicileri arasında varisella, H1N1 influenza ve ilginç olarak STEC-diyare de bildirilmiştir. Gebelik, kadınlarda önemli bir tetikleyici faktördür. HÜS, gebelik sırasında olabildiği gibi postpartum dönemde de olabilir.

Genotip-Fenotip İlişkileri

Altta yatan kompleman anormalliğine göre başlangıç yaşı değişir. *CFI* ve *C3* mutasyonlarını taşıyanlar hariç hastalık çoğunlukla çocukluk yaş grubunda (<18 yaş) görülmektedir. En erken başlangıç (0-1 yıl), *DGKE*, *CFH* ve *THBD* mutasyonları ile ilişkilidir. Anti-*CFH* antikorlu hastaların çoğunda hastalık 9-13 yaşları arasında başlamaktadır. Bununla birlikte bireylerin %12-50'sinde hastalık 25 yaşından sonra (83 yaşa kadar) görülmektedir.

Prognoz, alttaki kompleman anormalliğine göre değişmektedir. *CFH*, *CFI* ve *C3* mutasyonları kötü prognozla ilişkilidir. Bu hastaların %60-70'inde, hastalığın ilk epizodunda böbrek fonksiyonlarında kalıcı kayıp ya da ölüm veya relapsları izleyerek son dönem böbrek yetmezliğine gidiş bildirilmiştir. *THBD* mutasyonu taşıyan hastalar da kötü prognozludur. Hastaların %46'sında 1 yılda, %54'ünde 3 yılda son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Anti-*CFH* antikor ilişkili aHÜS'de hastaların %35-60'ının 3 yıllık izlemde öldüğü ya da son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği gözlenmiştir. *MCP* mutasyonu olan hastalarda rekürrensler sık olsa da uzun süreli prognoz iyidir. Hastaların %80'i diyalizsiz bir yaşam sürer. Ancak *MCP* mutasyonu olan hastaların çok az bir kısmında ağır bir hastalık ile hızlı son dönem böbrek yetmezliğine gidiş, dirençli hipertansiyon ve koma bildirilmiştir.

CFH ve *CFI* mutasyonu olan hastalarda, başka kompleman genlerinde ilave anormalliklerin olması prognozu değiştirmezken, *MCP* mutasyonu olan bireylerde ilave anormalliklerin olması tek başına *MCP* mutasyonu olmasından daha kötü bir prognozun da habercisidir.

Sonuç

Artık kompleman komponent ve düzenleyicilerindeki mutasyon ve polimorfizmlerle aHÜS arasındaki ilişki çok iyi bir şekilde bilinmektedir. Bu genetik bozukluklar hastalığın patogenezeine de ışık tutmuştur. Birden fazla genetik anormallikler, *CFH* ve *MCP*'de mutasyonlar ve sık görülen polimorfizmler,

aHÜS'e yatkınlığı belirlerken aynı zamanda hastalık ilerlemesi, tedaviye cevaplar ve transplantasyon sonrası tekrarlama riskleri hakkında da bilgi vermektedir. Genotip fenotip ilişkileri temelinde patolojiye eğilim yaratan genetik bileşenlerin anlaşılması ve bunların protein düzeyinde sonuçlarının ortaya konması uygun tanı ve etkin tedavi için kritik bir öneme sahiptir. aHÜS ile komplement sistemindeki genetik anormallikler arasındaki ilişki yadsınamaz ancak tedaviye başlamak için genetik çalışmaları beklemek böbreklerde kalıcı hasar riskini de beraberinde getirmektedir. Genetik testlerin sonuçlanması zaman alır ve tipik bir aHÜS'lü hastada genetik anormallik bulunabilme oranı %60 civarındadır. Hastaların %40'ında ise henüz tanımlanmamış bir genetik anormallik bulunabilir. Bu nedenle genetik bir nedenin gösterilememiş olması hastalığın genetik nedenli olmadığı anlamına gelmemektedir. Tedavi planlarken bu gerçekler göz önünde bulundurulmalı ve genetik testler beklenirken böbreklerde geri dönüşümsüz hasarlanmanın gelişmesine neden olunmamalıdır.

Kaynaklar

1. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:475–486.
2. Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:55–64.
3. Blanc C, Roumenina LT, Ashraf Y, et al. Overall neutralization of complement factor H by autoantibodies in the acute phase of the autoimmune form of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2012;189:3528–3537.
4. Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, et al; Italian Registry of Familial and Recurrent HUS/TTP. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hotspot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:297–307.
5. Caprioli J, Castelletti F, Buccioni S, et al; International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003;12:3385–3395.
6. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:345–357.
7. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, et al. Antifactor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555–563.

8. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet* 2005;14:703–712.
9. Eyler SJ, Meyer NC, Zhang Y, Xiao X, Nester CM, Smith RJ. A novel hybrid CFHR1/CFH gene causes atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28:2221–2225.
10. Francis NJ, McNicholas B, Awan A, et al, Goodship TH. A novel hybrid CFH/CFHR3 gene generated by a microhomology-mediated deletion in familial atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2012;119:591–601.
11. Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e84.
12. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112:4948–4952.
13. <http://www.FH-HUS.org>. aHUS mutation Database.
14. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain-of function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:240–245.
15. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2150–2155.
16. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013;45:531–536.
17. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014;36: 399–420.
18. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al; International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003;362(9395):1542–1547.
19. Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:377–384.
20. Pérez-Caballero D, González-Rubio C, Gallardo ME, et al. Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68:478–484.
21. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12966–12971.
22. Rodríguez de Córdoba S, Hidalgo MS, Pinto S, Tortajada A. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 422–430.

23. Moore I, Strain L, Pappworth I, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2010;115:379–387.
24. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003;362:1542–1547.
25. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009;114:2837–2845.
26. Venables JP, Strain L, Routledge D, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med* 2006; 3:e431.
27. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, Turnpenny P, Goodship JA. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:836–844.

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM: TANI VE AYIRICI TANI

Dr. Ali Düzova*

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) ortak patolojik sürece sahip iki nadir klinik durumdur. Her iki klinik durumda görülen patolojik süreç, trombotik mikroanjiyopati (TMA) olarak adlandırılır; endotelial hücre hasarı, intravasküler trombosit-fibrin trombüsleri ve vasküler hasar ile karakterizedir. Sporadik, epidemik ve genetik/ailevi olarak görülebilir. Bu yazıda, HÜS şüphesi olan hastalar değerlendirilirken ve ayırıcı tanı yapılırken yararlı olacak ipuçlarının özetlenmesi hedeflenmiştir.

HÜS ve TTP nedenleri

İlk HÜS vakaları 1955 yılında Gasser ve ark. tarafından, hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği ve düşük trombosit sayısı bulguları ile ölen 5 vakada tanımlanmıştır. Bundan 30 yıl sonra Karmali ve ark., diyare (+) HÜS vakaları ile spesifik bir toksin üreten *E. coli* suşları arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bu toksinin in vitro şartlarda *Vero* hücrelerini geri dönüşümsüz olarak zedelediği; sonraki yıllarda ise, bu toksinin tip I *Shigella dysenteriae* tarafından üretilen *Shiga* toksine (*Stx*) benzediği gösterilmiştir.

İzleyen yıllarda çok büyük (“ultralarge”) von-Willebrand faktör (VWF) multimerlerinin oluşumunun, ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13*) aktivitesinde konjenital veya kazanılmış azalma ile ortaya çıktığı tanımlanmıştır. Bu gelişmelerin ardından kompleman sisteminin regülasyonundaki mutasyonların ailevi atipik HÜS (aHÜS) olgularına ve TMA’nın diğer tiplerine neden olabileceği gösterilmiştir.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

HÜS ve TTP’de, mikroanjiyopatik anemi (hemoliz ve periferik yaymada şistositlerin görülmesi ile karakterize kırmızı küre fragmentasyonu), trombositopeni ve akut böbrek hasarı bir arada görülür; TTP’de bu triada ek olarak, ateş ve nörolojik belirtiler eklenerek bir pentad oluşur. Her iki klinik tabloda da, histopatolojik olarak TMA görülür; endotelial hücreler altındaki bazal membrandan ayrılır, subendotelial alan amorf materyal ve fibrin ile dolar, vasküler lümen içinde trombosit-fibrin trombüsleri damarın tam oklüzyonuna neden olabilir; HÜS’de fibrin, TTP’de trombositler daha baskındır.

Uluslararası HÜS Grubu, TMA’nın değişik formlarının etiyoloji ve patofizyolojiye dayalı sınıflandırılmasını önermektedir. Buna göre TTP, artık aHÜS varyantı olarak tanımlanmayıp, aHÜS ayırıcı tanısında yer almaktadır (Tablo I). TTP, ADAMTS13 aktivitesinin ciddi (<%10) düzeyde eksikliği ile görülmektedir; konjenital olarak fonksiyonel proteinin olmaması veya kazanılmış anti-ADAMTS13 antikorlarına bağlı olarak hastalık ortaya çıkabilir.

Tablo I. *Uluslararası HÜS Grubu’nun (HUS International) trombotik mikroanjiyopati (TMA) sınıflaması (15 numaralı kaynaktan yararlanılmıştır)*

Trombotik trombositopenik purpura (ADAMTS13 aktivitesi <%10)

- Konjenital ADAMTS13 eksikliği
- Anti-ADAMTS13 antikorları

HELLP sendromu

Hemolitik üremik sendrom (HÜS)

- Diğer hastalıklarla/durumlarla birlikte
 - o Kemik iliği nakli
 - o Solid organ nakli
 - o Malignite, kemoterapi
 - o Otoimmün hastalıklar: sistemik lupus eritematosus, anti-fosfolipid sendromu, skleroderma, dermatomiyozit
 - o İlaçlar: kalsinörin inhibitörleri, sirolimus, anti-VEGF tedavileri
 - o Malign hipertansiyon
 - o HIV enfeksiyonu
- S. pneumoniae-HÜS
- STEC-HÜS
- Kobalamin- bozukluğuna bağlı HÜS
- DGKE mutasyonu-HÜS
- Alternatif kompleman sisteminin disregülasyonu-HÜS
 - o Mutasyonlar: CFH, CFI, MCP, C3, CFB, trombomodülin
 - o Anti-CFH antikorları
- Nedeni açıklanamayan

CFB: kompleman faktör B; CFH: kompleman faktör H; CFI: kompleman faktör I; DGKE: diaçilgliserol kinaz ε; HELLP: “hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet”; MCP: membran kofaktör protein

Hemolitik üremik sendrom ve TTP etiyolojisinin geniş yelpazesi içinde, ayırıcı tanının yapılması için HÜS/TTP belirti ve bulgularının başlangıç yaşı, ishali eşlik etmesi, diğer enfeksiyonlar (pnömöni ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar), var olan hastalıklar/durumlar, varsa kullanılmakta olan ilaçlar, hematolojik, renal, kardiyak ve nörolojik tutulum ve bunların düzeyi ile aile öyküsü (yakın zamanlı veya öyküde) önemli ipuçları sunabilir (Tablo I, II).

Amerika Birleşik Devletleri *Centers for Disease Control* (CDC) verilerine göre STEC-HÜS insidansı, 5 yaş altı çocuklarda 100.000'de 6'dır; erişkinlerle birlikte tüm popülasyon içinde insidansı 100.000'de 1-2'dir. Kızlar, nedeni açıklanamayan bir şekilde daha fazla etkilenir ve Afrika kökenli Amerikalılarda, beyaz ırka göre daha az görüldüğü bilinmektedir. Epidemik durumlar dışında, çocuklar başlıca etkilenen yaş grubudur.

Ailevi ve ailevi olmayan aHÜS insidansı daha azdır; her ikisinin toplam sıklığı STEC-HÜS sıklığının %10'u kadardır; cinsiyet ve ırk farkı yoktur. Trombotik trombositopenik purpuranın sıklığı ise milyon nüfus başına 1-2'dir, STEC-HÜS'de olduğu gibi kızlarda daha siktir ancak STEC-HÜS'den farklı olarak pediatrik yaş grubundan daha sık olarak 30'lu-40'lı yaşlarda görülür.

STEC-HÜS'ün en sık nedeni, *E.coli* O157:H7 suşudur; O111 ve O26 daha seyrek görülür. Son dönemlerde O:157 dışındaki suşların toplam sıklığı artmış ve O:157 düzeyine ulaşmıştır. Bu nedenle, STEC-HÜS tanısı konulurken, kültürde *E.coli* O157:H7 suşunun izole edilmesi tek başına yetersiz kalabilir; *Stx*'in gösterilmesi daha büyük bir önem taşımaktadır.

Ailevi olmayan aHÜS vakaları içinde, enfeksiyonlara bağlı en sık neden *S. pneumoniae*'dir. Pnömonoka karşı aşılanmanın yapılması sonrası sıklığının değişmemesi ve yıllar içinde insidansının değişmemesi 7- ve 23-valanlı aşılarda bulunmayan serotiplerle (örn. serotip 19A) görülmesine bağlanmıştır. Bu vakalarda hastaların ortalama yaşı 1-2 yıldır. STEC-HÜS'e kıyasla hastalık daha şiddetlidir; diyaliz ihtiyacı %80 civarındadır, ekstrarenal komplikasyonlar daha fazladır. Öte yandan, tedavi yanıtları ve uzun dönemli seyir iyidir.

Influenza H1/N1, hepatit A ve C, HIV, CMV, EBV, Cocksackie virüs, HHV6, HPV B19, Dengue virüs, varicella, norovirüs, Bordatella pertusis, H. influenzae, C. difficile, Campylobacter upsalisensis, M. pneumoniae, histoplasmosis ve parazitler diğer enfeksiyöz nedenler arasında sayılabilir.

Tablo II. Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpuranın (TTP) çeşitli tiplerinin klinik özellikleri (15 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Özellikler	Konjenital TTP	Kazanılmış TTP	S. pneumoniae-HÜS	STEC-HÜS	Kobalamin-C bozukluğuna bağlı HÜS	Atipik HÜS (aHÜS)
Yaş						
	Doğum	<2 yaş: ~%15 2-9 yaş: ~%20 9-16 yaş: ~%60	< 2 yaş	<0.5 yaş: ~%5 0.5-3 yaş: ~%65 >3 yaş: ~%30	<0.1 yaş: ~%50 1.5-14 yaş: ~%40 ≥20 yaş: ~%10	<6 ay: %28 6-24 ay: %28 2-15 yaş: %44
İshal	Mümkün	Mümkün	Yok	%95 Kanlı ishal ≥%60	Yenidoğan döneminde mümkün; + kusma, emmede azalma, kilo almama	%39
Progresif başlangıç	Mümkün (izole trombositopeni)	Mümkün	Ani ciddi enfeksiyon: Prömoni ~%70 Menenjit ~%30 Bakteriyemi ~%80	Yok	Sık	Mümkün
Hematolojik tutulum	Trombosit <30.000/mm ³	Trombosit <30.000/mm ³	Pozitif direkt agglutinasyon testi (direkt Coombs) ~%90; beyaz küre yükseklği	Trombosit sıklıkla >30.000/mm ³ Beyaz küre yükseklği sıkır	Megaloblastosis Lökositopeni Pansitopeni	Trombosit genellikle >30.000/mm ³ ; %15'inde >150.000/mm ³ . Hemoglobin <10 g/dl (%6)
Akut böbrek yetmezliği	Seyrek ve hafif; diyaliz ihtiyacı yok	Seyrek ve hafif; diyaliz ihtiyacı nadir	%100; diyaliz ihtiyacı %40-80	%95; diyaliz ihtiyacı ~%50	Proteinüri/hematüri/hipertansiyon Hafif orta kronik böbrek hastalığına ilerleme ± akut episodlar ~%50	%85; diyaliz ihtiyacı %60
Nörolojik tutulum	~%35	~%70	Menenjit ~%30	~%20	Neonatal formunda %100 (letarji, hipotoni, nöbet) + retinopati Geç formlarında psikiyatrik belirtiler, bilişsel bozukluk sıkır	%16
Kardiyak tutulum	Mümkün	Mümkün	Mümkün	%2-5	Neonatal formunda %55 Geç formlarda %60 pulmoner arteriyel hipertansiyon	%2
Aile öyküsü	Otozomal çekinik kalıtım	Hayır	Hayır	Eş zamanlı veya birkaç hafta-gün ara ile	Otozomal çekinik kalıtım	%27; Otozomal baskın (değişken penetrans) veya çekinik kalıtım

Tablo III. Atipik HÜS vakalarında, başlangıç yaşına göre kompleman veya DGKE bozuklukları (15 numaralı kaynaktan alınmıştır)

	Fremaux-Bacchi ve ark. [7]			Noris ve ark.[21]		
	Toplam	Çocuk	Erişkin	Toplam	Çocuk	Erişkin
Hasta sayısı (n)	214	89	125	256	152	104
CFH (%)	27.5	21.3	32	25.3	25.6	25
Homozigot (%)	1.8	4.4	0	4.2		
Heterozigot (%)	25.7	16.8	32	21.1		
MCP (%)	9.3	13.5	6.4	7	9.2	3.8
Homozigot (%)	2.8	5.6	0.8			
Heterozigot (%)	6.5	7.8	5.6			
CFI (%)	8.4	6.7	9.6	3.9	2.6	5.7
C3 (%)	8.4	7.8	8.8	4.6	3.9	5.7
CFB (%)	1.4	1	2.4	0.4		
Anti-CFH antikolları (%)	6.5	11	3.2	3.1	3.9	1.9
Trombomodülin (%)	0	0	0	5	7.8	0.9
Birleşik (%)	4.2	3.4	4.8	3		
Kompleman aracılı (%)	65.7	64.7	67.2	52.3	53	43
DGKE (%)	3.2	7.9	0			
Tanımlanmamış (%)	31.1	27.4	32.8	47.7	47	57

CFB: kompleman faktör B; CFH: kompleman faktör H; CFI: kompleman faktör I; DGKE: diaçilgliserol kinaz e;

MCP: membran kofaktör protein

Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin-A, takrolimus), kemoterapötikler (mitomisin-C, sitozin arabinozid, vinkristin, sisplatin, gemesitabin), oral kontraseptifler, kinin, antiplatelet ilaçlar (tiklopidin, klopidogrel), interferon, alemtuzumab, bevacizumab, siprofloksasin, eroin, kokain ve ecstasy aHÜS'e neden olabilir; ayırıcı tanıda sorgulanmalıdır.

Lösemiler ve solid organ tümörleri (lenfoma, meme, over, mide, kolon, akciğer, pankreas) de aHÜS'e neden olabilir.

Kobalamin (Cbl) emilim ve metabolizmasının doğuştan bozuklukları nadir hastalıklardır ve birçok nedene bağlı olabilir. Cbl-C bozukluğu, bu hastalık grubunun nedenlerinden biridir; 1. kromozomda (1p34.1) yer alan, MMACHC genindeki mutasyona bağlı ortaya çıkar. Cbl-C, kobalaminin aktif metabolitlere (metilkobalamin ve adenoizilkobalamin) dönüşümünü sağlar. Metilkobalamin ve adenoizilkobalamin sırasıyla "5-metiltetrahidrofolat-homosistein, metil transferaz" ve "metilmalonil-CoA mutaz" enzimleri için kofaktörlerdir. Cbl-C bozukluğunda, kanda, dokularda ve idrarda metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri yükselir. Hastalığın belirtileri yaşamın ilk günlerinde, çocukluk döneminde veya nadiren erişkin dönemde ortaya çıkabilir. Erişkinlerde, daha çok nörolojik ve psikiyatrik sorunlar ile kendini gösterir; yenidoğanlarda ise multisistemik bir karakter sergiler. Cbl-C bozukluğuna bağlı HÜS vakaları nadir olarak tanımlanmıştır (Tablo II); patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Tedavisinde, hidroksikobalamin, folik asit ve betain tedavileri uygulanır.

Ailevi aHÜS vakalarında, kompleman regülasyon proteinlerinde mutasyon sıklığı iki büyük seride %52,3 ve %65,7 olarak gösterilmiştir; vakaların %3-4,2'sinde birden fazla mutasyon gösterilmiştir (Tablo III). Her iki seride de, en sık CFH ve membran kofaktör protein (MCP) genlerinde mutasyon gösterilmiştir; Anti-CFH antikorları %3,1 ve %6,5 vakada belirlenmiştir.

Klinik değerlendirme

Uluslararası HÜS Grubu aHÜS tanı algoritması olarak sırası ile şu önerilerde bulunmaktadır:

- Var olan bir hastalık var mı? (çocuklarda sıklıkla kemik iliği nakli)
- *S. pneumoniae* tanısını dışlayınız

- *Influenza A H1/N1* tanısını dışlayınız
- TTP tanısını dışlayınız (plazma ADAMTS13 aktivite düzeyi; anti-ADAMTS13 antikorları)
- STEC-HÜS tanısını dışlayınız (kültür, *Stx* geni için PCR, serbest *Stx*)
- Kobalamin-C bozukluğu tanısını dışlayınız

Yukarıda sıralanan durumların dışlanması ile olası aHÜS tanısı konulur.

Hastanın değerlendirmesinde ilk basamak kapsamlı bir öyküdür. Öykü ve fizik muayenede elde edilen bulgular ışığında laboratuvar testleri planlanmalıdır. *S. pneumoniae*-HÜS, STEC-HÜS ve kobalamin-C bozukluğuna bağlı HÜS vakaları genellikle klinik bulgular ve bazal laboratuvar sonuçları ile kendini gösterir. Plazma homosistein ve metiyonin düzeyi ile idrar metil malonik asit düzeyi tayini kobalamin-C bozukluğuna bağlı HÜS tanısı için gereklidir.

Anemi varlığı, yaş ve cinsiyete göre belirlenir; periferik yaymada şistositler saptanır. Hemoliz ve doku iskemisinin sonucu olarak tüm HÜS ve TTP hastalarında serum LDH düzeyi yüksektir. Direkt Coombs testi negatiftir. Trombosit sayısı 150.000/mm³'ün altındadır; yaygın damar içi pıhtılaşmasının aksine PT/INR, aPTT ve fibrinojen düzeyleri normaldir, fibrinolitik yolağın aktivasyonuna ikincil olarak fibrin yıkım ürünleri artmış olabilir.

Tanı anında renal bozukluk, hafif hematüri/proteinüriden ciddi düzeyde böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede kendini gösterebilir.

STEC-HÜS vakalarında, TMA bulguları ortaya çıkmadan 2-12 gün önce hemorajik enterokolit öyküsü vardır; ishal %80-90 hastada giderek kanlı bir hale dönüşür. Her STEC enteriti HÜS'e neden olmaz, vakaların %5-15'inde HÜS görülür. Dışkı veya rektal sürüntü ile STEC kültürü, dışkıda serbest *Stx* saptanması, dışkıdaki *Stx* genlerinin PCR ile saptanması ve STEC suşlarına karşı antikor titrelerinin arttığının serolojik testlerle gösterilmesi, STEC enfeksiyonunu kanıtlamak için uygulanabilecek metotlardır. Tanı anında, vakaların %50'sinden azının dışkılarında hala STEC bulundurduğu unutulmamalıdır. *Stx*-kitleri, kültür için söz konusu olan açığı kapatır. Antikor titresindeki artışın gösterilmesi de yararlıdır, ancak akut yakınma anında tanı konulmasını sağlamaz.

Kan kültürü, viral enfeksiyonlara yönelik testler, akciğer grafisi, karaciğer fonksiyon testleri gerekebilir; romatolojik hastalık şüphesi varsa ANA,

ANCA, ENA, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları ölçülebilir. Şüpheli hastalarda gebelik testi yapılabilir.

ADAMTS13 aktivitesi ve antikor tayini için plazma örneği mutlaka plazma infüzyonu veya plazma değişimi öncesinde alınmalıdır.

Trombotik trombositopenik purpura tanısı için ADAMTS13 aktivitesi %10'un altında olmalıdır. Bu amaçla kullanılan kitlerle birkaç saat içinde sonuç elde olunur; kitler arasında konkordans %80-90 arasındadır. ADAMTS13 aktivitesinin normal düzeyi, %50'den fazladır; yenidoğanlarda fizyolojik olarak daha düşük düzeylerde olabilir (yaklaşık %50), ama hiçbir zaman %10'dan az değildir. ADAMTS13 aktivitesi %10'dan fazla ise, TTP dışında tanılar düşünülmelidir. ADAMTS13 aktivitesi %10'dan düşük ise ADAMTS13 otoantikorları araştırılmalıdır; bu amaçla inhibitör testi (*mixing*) yapılır ve ELISA ile anti-ADAMTS13 IgG araştırılır. Kazanılmış TTP'de, anti-ADAMTS13 otoantikorları %75 oranında IgG tipindedir; vakaların %20'sinde ADAMTS13'e karşı üretilen IgG inhibitör değildir; nadir olarak IgG dışında anti-ADAMTS13 otoantikorları olabilir. Her iki testin (inhibitör ve IgG) birlikte yapılması ile anti-ADAMTS13 otoantikoru olan, nerdeyse tüm vakalar, saptanabilir. Eğer ADAMTS13 aktivitesi %10'dan düşük iken inhibitör ve IgG testleri pozitif değilse, ADAMTS13 gen dizi analizi yapılarak kalıtsal TTP tanısı teyit edilmelidir.

Atipik hemolitik üremik sendrom vakalarında, otoantikor ve protein eksiklikleri için faktör H, faktör B, faktör I düzeyi; faktör H otoantikorları ile lökosit yüzeyinde CD46 ekspresyonuna bakılabilir. Serum kompleman aktivitesi ölçümü C3, C4, alternatif yolak fonksiyonu, terminal kompleman kaskadı aktivitesine bakılarak yapılabilir.

C3, C4, kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör I (CFI) düzeylerinin normal olması kompleman ilişkili HÜS olasılığını dışlamaz, STEC-HÜS ve S. pneumoniae HÜS vakalarında da akut dönemde C3 düzeyi düşük olabilir.

Atipik hemolitik üremik sendrom vakalarının sadece %30-40'ında C3 düzeyinde düşüklük görülür. C3 düzeyinde düşüklük varken, C4 düzeyinin normal olması alternatif yolakta bozukluğa işaret eder; aynı durum faktör B düzeyinde düşüklük için de geçerlidir. Kompleman faktör H ve CFI düzeyinde düşüklük, sırasıyla CFH mutasyonu olan hastaların %50'sinde, CFI mutasyonu olan hastaların %30'unda gözlenir. Anti-CFH antikor ilişkili aHÜS, kompleman mutasyonu olan veya olmayan aHÜS ve DGKE mutasyonu ile aHÜS vakalarının klinik özellikleri Tablo IV'de sunulmuştur.

Tablo IV: Çocuklarda anti-CFH antikor ilişkili aHÜS, kompleman mutasyonu olan veya olmayan aHÜS ve DGKE mutasyonu ile aHÜS vakalarının klinik özellikleri (15 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Özellik	Anti-CFH antikor ilişkili aHÜS [6,10,28]; 202 hasta	Kompleman mutasyonu olan veya olmayan aHÜS [7]; 89 hasta	DGKE mutasyonu ile aHÜS [14,26,35]; 19 hasta
Başlangıç yaşı	5-13 yaş (en çok)	CFH ve CFI mutasyonu: en çok <2 yaş MCP mutasyonu: >1 yaş; en çok 2-12 yaş C3 mutasyonu veya mutasyonu olmayan: her yaş	<1 yaş
C3 düzeyinde düşüklük (%)	%40-60	Tüm grupta: ~%30 CFH mutasyonu: %70; CFI mutasyonu: %60 MCP: %0; C3: %70; CFB: %100 Mutasyonu olmayan: veri yok	%21
Ölüm (%)	%9-16	%8 (sıklıkla 1 yaşın altındaki çocuklarda)	19 DGKE-HÜS vakasında yok; ancak aile öyküsünde 2 kardeş kaybı
Son dönem böbrek yetmezliği veya ölüm (%)	3 yılda ~%30	Tüm grup 1 ayda: %17; 1 yılda: %29; 5 yılda: %36 1 ve 5 yılda CFH: %56 ve %63 CFI: %50 MCP: %0 ve %17 C3: %43 Mutasyonu olmayan: %23 ve %27	1 ayda (5 yıla kadar) %7 20-25 yılda evre 4-5 kronik böbrek hastalığı
Relaps (%)	İmmüsupresyon olmadan ~%60 İmmüsupresyon ile ~%10	CFH, CFI, C3 mutasyonu ve mutasyonu olmayan: %20-40 MCP mutasyonu: ~%80	İlk 5 yılda %80; takiben yok
Mutasyon ilişkili hastalık penetransı (%)	-	Homozigot: %100 Heterozigot: %50	Homozigot: %100 Heterozigot: %0

CFB: kompleman faktör B; CFH: kompleman faktör H; CFI: kompleman faktör I; DGKE: diacylglycerol kinaz ε; MCP: membran kofaktör protein

Atipik hemolitik üremik sendrom vakalarında genetik varyantlar için tarama yapılması önerilir. Ancak, akut dönemde tedavi planı genetik veriler elde olmadan oluşturulur. Bunun nedeni bu testlerin her yerde ve kısa zamanda yapılamaması, biyokimyasal ve genetik testlerin her hastada tanı koydurucu olmaması ve nadir durumlar dışında, genetik özelliklerin akut tedaviye yanıtı etkilememesidir. aHÜS ve genetik, ayrıca bu sayısının ilgili başlığı altında kapsamlı bir şekilde tartışılmıştır.

Özetle, HÜS ve TTP, akut bulgularla ortaya çıkan nadir klinik durumlardır; son yıllarda elde olunan bilgiler ışığında etiyoloji patogeneze göre sınıflandırılmaktadır. Kapsamlı öykü ve fizik muayene ile elde olunan klinik ipuçları ve temel laboratuvar incelemeler ayırıcı tanı için en önemli bileşenlerdir, ilk basamaktan sonra olası tanıları teyit etmek için ek incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Doğru tanı hem akut dönemde uygun tedavinin bir an önce başlanmasını sağlayacak ve organ hasarını azaltacak hem de uzun dönemde tedavinin planlanmasına ve prognozu kestirmeye yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Banerjee R, Hersh AL, Newland J, et al. Emerging Infections Network Hemolytic-Uremic Syndrome Study Group. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 736-739.
2. Chapman K, Seldon M, Richards R. Thrombotic microangiopathies, thrombotic thrombocytopenic purpura, and ADAMTS-13. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 47-54.
3. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 976-982.
4. Clark WF. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dial* 2012; 25: 214-219.
5. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibodies features (Ig isotype, titer and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with an undetectable ADAMTS13 activity. *Blood* 2007; 109: 2815-2822.
6. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2180-2187.
7. Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 554-562.

8. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85: 905-909.
9. Hedican EB, Medus C, Besser JM, et al. Characteristics of O157 versus non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in Minnesota, 2000-2006. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 358-364.
10. Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, Riedl M, et al, German-Austrian HUS Study Group. Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 407-415.
11. Karmali MA, Petric M, Lim C, et al. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985; 151: 775-782.
12. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2431-2442.
13. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETs-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 2005; 129: 93-100.
14. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45: 531-536.
15. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al; for HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 15-39.
16. Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 19-29.
17. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60.
18. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, et al. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest*. 1986; 78:1456-1461.
19. Mackie I, Langley K, Chitolie A, et al. Discrepancies between ADAMTS13 activity assays in patients with thrombotic microangiopathies. *Thromb Haemost* 2013; 109: 488-496.
20. Menni F, Testa S, Guez S, Chiarelli G, Alberti L, Esposito S. Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome due to methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1401-1405.
21. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859.

22. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol.* 2015; 67: 31-42.
23. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 622-633.
24. Petruzzello-Pellegrini TN, Marsden PA. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: advances in pathogenesis and therapeutics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21:433-440.
25. Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005; 106: 1262-1267.
26. Sánchez Chinchilla D, Pinto S, et al. Complement mutations in diacylglycerol kinase- ϵ -associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1611-1619.
27. Schmugge M, Dunn MS, Amankwah KS, Blanchette VS, Freedman J, Rand ML. The activity of the von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS-13 in newborn infants. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 228-233.
28. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cbLC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2097-2103.
29. Sinha A, Gulati A, Saini S, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014; 85: 1151–1160.
30. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148: 37-47.
31. Thouzeau S, Capdenat S, Stéphanian A, Coppo P, Veyradier A. Evaluation of a commercial assay for ADAMTS13 activity measurement. *Thromb Haemost* 2013; 110: 852-853.
32. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1073-1086.
33. Trachtman H. HUS and TTP in Children. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 1513-1526.
34. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1998; 53: 836-844.
35. Westland R, Bodria M, Carrea A, et al. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1408-1414.

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM TEDAVİSİ

Bora Gülhan*, Nesrin Beşbaş**

Giriş

Patogenezin daha iyi anlaşılması sonucu hemolitik üremik sendrom (HÜS) sınıflandırmasında son 10 yılda önemli değişiklikler olmuştur. Hemolitik üremik sendromun yeni sınıflandırmasında hastalık etiyolojik alt gruplara ayrılmıştır ancak kullanımda sağladığı kolaylık nedeni ile atipik HÜS (aHÜS) terimi halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Uluslararası konsensus raporunda aHÜS akroniminin; ciddi ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13*) eksikliği veya Shiga benzeri toksin üreten bakteri ilişkili (STEC) ile ilişkili olmayan, altta yatan herhangi bir tıbbi durum (malignansi, ilaçlar, otoimmün hastalıklar gibi) olmadan HÜS geliştiren hastaları tanımlamak için kullanılması önerilmektedir. “Atipik” terimi günümüzde genellikle alternatif kompleman yolağını düzenleyen genlerdeki mutasyonlara veya anti kompleman faktör H (anti-CFH) antikolları varlığına bağlı olarak HÜS geliştiren hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu bölümde de aHÜS tedavi yöntemleri, bu tedavi yöntemlerindeki yeni gelişmeler ve özel durumlardaki tedavi özetlenmeye çalışılmıştır. Atipik hemolitik üremik sendrom tedavisi; destekleyici ve özgül tedavi olarak iki grupta incelenebilir.

Destekleyici tedavi

Yoğun bakım ve diyaliz teknikleri konusundaki ilerlemeler özellikle çocuk hastalarda aHÜS’e bağlı mortalitenin azalmasına önemli katkılarda bulun-

* Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Ünitesi

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Ünitesi

muştur. Atipik hemolitik üremik sendrom, temelde intrinsik akut böbrek hasarına yol açan bir hastalıktır. Dolayısıyla akut böbrek hasarının yönetimi için geçerli olan temel kurallar aHÜS yönetimi için de geçerlidir. Hemolitik üremik sendromda akut böbrek hasarının temel nedeni renal parankimal iskemi ve tübül epitel hücre toksisitesidir. Bu noktadan hareketle tedavinin en önemli basamağını sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması oluşurur. Uygun sıvı tedavisi etkilenen organların perfüzyonunu arttırarak hasarlanmanın azaltılmasında katkıda bulunur.

Hemolitik üremik sendrom geliştikten sonra hastanın vital bulguları ve idrar çıkarmı çok yakından izlenmelidir. Diüretik tedavisine rağmen oligoanürinin devam etmesi, tedaviye dirençli elektrolit anormallikleri, asidoz varlığı ve semptomatik üremi durumlarında renal replasman tedavilerine (periton diyalizi, hemodiyaliz veya santral venovenöz hemodiyafiltrasyon) gereksinim duyulabilir. Diyalizin geciktirilmesi elektrolit dengesizliği (hiperkalemi, hiponatremi), hacim yüklenmesi, pulmoner ödem ve miyokard infarktüsü gelişme riskini arttırır. Trombosit infüzyonu, trombotik mikroanjiyopati (TMA) sürecini kötüleştirebileceği için kontraendikedir. Ancak hastada aktif kanama varsa veya ciddi trombositopenisi (trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$) olan bir hastada cerrahi girişim planlanıyorsa trombosit infüzyonu verilebilir. Hemoglobinin düzeyi 5-7 g/dl düzeyine düşmüşse eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır.

Özgül tedavi

Plazma tedavisi

Hastalığın tanımlanmasından sonra, 1980’li yılların başında plazma tedavisi (plazmaterapi) (PT) aHÜS’te kullanılmaya başlanmış ve 2010 yılına kadar tedavinin temelini oluşturmuştur. Plazma tedavisi; plazma infüzyonu (Pİ) veya plazma değişimi (PD) olarak iki şekilde uygulanabilir.

Plazma infüzyonu; kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör I (CFI), kompleman faktör B (CFB) ve kompleman 3 (C3) düzeylerini normal sınırlara getirirken, buna ek olarak PD; mutant CFH, CFB, CFI, C3 ve anti-CFH otoantikörlerini kandan temizler. Literatürde PT’nin aHÜS hastalarının renal prognozu üzerindeki etkisi retrospektif serilerde incelenmiştir. Bu serilerin sonuçlarına göre PT’nin renal prognoza etkisinin yüz güldürücü olmadığı görül-

mektedir. Ancak bu çalışmalar incelendiğinde PT'nin gecikmiş, yetersiz veya kısa süreli verildiği görülmektedir. Noris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma tedavisi verilen CFH mutasyonu olan aHÜS hastalarının yalnızca %63'ü tam veya parsiyel yanıtı sahipken, %37'si ise ölmüş veya son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemiştir. Yine PT verilen ve CFH mutasyonu olan hastalar ile ilgili çalışmalarda erken ve yoğun plazma tedavisinin HÜS atağını tedavi ettiği ve uzun dönem PT'nin de relapsları ve SDBY gelişimini engellediği belirtilmiştir. Bu çalışmalarda hastalara en az beş-14 gün PD (40-60 ml/kg, taze donmuş plazma (TDP) ile) veya Pİ (10-15 ml/kg) tedavisi sonrası daha uzun aralıklarla idame tedaviye geçilmiştir. İdame tedavide de PD veya Pİ haftalık veya iki haftada bir devam edilmiştir. Bu grupta yer alan hastaların %83'ü 1-6 yıl boyunca böbrek fonksiyonlarını korumuştur. İki hasta sırasıyla 4 ve 7 yılda SDBY geliştirmiştir. Noris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma tedavisi alan CFI mutasyonu olan hastalarının %25'i tedaviye yanıt verirken hastaların %75'i SDBY'ye ilerlemiş veya ölmüştür.

Membrane cofactor protein (MCP) diğer kompleman sistemi düzenleyici proteinlerden farklı olarak kanda dolaşan bir protein değil membrana bağlı bir proteindir. Bu özelliği nedeni ile bu proteini kodlayan genlerdeki mutasyon sonucu aHÜS gelişen hastaların PT'ye yanıt vermeleri beklenmez. Literatürde MCP mutasyonu olan aHÜS hastalarının en az %90'ının PT'den bağımsız olarak remisyona girdiği gösterilmiştir.

Kompleman 3, CFB ve trombomodulin (THBD) mutasyonu olan aHÜS hastalarında da PT'nin yararı sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda PT uygulanan ve C3 mutasyonu olan hastaların %43'ünün ve PT uygulanan ve THBD mutasyonu olan hastalarının da %13'ünün SDBY geliştirdiği veya kaybedildiği belirtilmiştir.

Plazma değişimi anti-CFH antikoruna bağlı aHÜS gelişen grupta öncelikli tedavidir. Ancak sıklıkla PD sonrası antikor düzeyi artar ve aHÜS relapsı görülebilir. Anti-CFH antikorları ilişkili HÜS tanısı alan ve sadece PD ile tedavi edilen hastaların prognozunun kötü olduğu, ortalama 39 ay takip (1-168 ay) sonrasında hastaların %9'unun kaybedildiği, %58'inde relapsların görüldüğü, %27'sinin SDBY'ye girdiği belirtilmiştir. Bu nedenle PD sonrası steroid, azatioprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid veya anti-CD20 tedavileri önerilen diğer tedavi seçenekleridir. Bu şekilde kombine tedavi verilen hasta grubunun

prognozunun MCP ilişkili HÜS'e yakın olduğu da belirtilmiştir. Yakın zamanda Sinha ve arkadaşlarının çalışmasında PD ve immünsüpresif tedavi alan (oral prednizolon ve siklofosfamid/rituksimab) hastaların antikor titrelerinin ortalanca 32 günde 1000 "arbitrary units" (AU)/ml ve altına düştüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada anti-CFH antikor titrelerinin C3 düzeyleri ile ters ilişkili olduğu ve plazma değişimi ve immünsüpresyon (prednizon±siklofosfamid veya rituksimab) tedavileri sonrasında bir ay içinde 1000 AU/ml düzeyine gerilediği belirtilmiştir. Çalışmada anti-CFH antikorlarının 2000 AU/ml üzerine çıkmasının relaps riskini artırdığı saptanmıştır. Tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) 30 ml/dk/1,73m²'nin altında olması, tanı anında antikor titresinin 8000 AU/ml'nin üzerinde olması, C3 düşüklüğü ve PD tedavisinin 17 gün veya daha fazla gecikmesinin kötü prognostik kriterler olduğu bildirilmiştir. Kötü prognozun PD ve immünsüpresyon kombine tedavisi ile bir yıllık izlemde %59'dan %24'e gerilediği ve prednizon ve mikofenolat mofetil/azatioprin idame tedavisinin bir yıllık izlemde relaps riskini %31'den %8'e düşürdüğü de belirtilen diğer sonuçlar olmuştur.

Atipik HÜS vakasında PT'ye ilk 24 saat içinde ADAMTS sonucu beklenmeden başlanmalıdır. Ancak PT sırasında kullanılan TDP, ADAMTS ve diğer analiz sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle PT öncesinde kan örnekleri ayrılarak uygun koşullarda saklanmalıdır. Avrupa HÜS Araştırma Grubu'nun raporunda ilk tercih edilecek yöntemin PD olması gerektiği belirtilmiştir. Plazma değişimi sırasında 50-100 ml/kg vücut ağırlığına eş değer hacim TDP ile değiştirilir. Eğer ilk 24 saat içinde PD başlanamayacaksa ve hastada hacim yükü, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bulguları yoksa Pİ tedavisi 10-20 ml/kg dozunda verilir. Plazma değişimi tedavisine; trombosit sayısı, LDH ve hemoglobin düzeyleri düzelene kadar günlük devam edilir. Toplam 3-5 günlük PD'ye rağmen hemolizin devam etmesi veya böbrek fonksiyon testlerinde düzelme başlamaması durumunda trombosit sayısı normal olsa bile kompleman inhibitör tedavisine geçilmelidir.

Eğer TMA süreci kontrol altına alınırsa 3 günlük PD sonrası sırasıyla 2 hafta boyunca haftada 5 kez ve sonrasında da 2 hafta boyunca haftada 3 kez olarak PD'ye devam edilir. Bu tedavi sırasında hastanın hematolojik remisyona girmesi, PT'ye yanıt vermesi beklenmeyen bir etiyoloji saptanması (örn. kobalamin eksikliği) veya PD'ye bağlı yan etkiler olması durumunda PD tedavisi 30 günden önce sonlandırılabilir. Hematolojik remisyon; trombosit sayısının

>150.000/mm³ olması ve periferik kan yayması incelemesinde hemolizin olmaması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada 30 günden sonra PT protokolü konusunda bir yorum yapılmamıştır. Bu ilk tedavi sonrasında hastanın yakın olarak izlenmesi, relaps durumunda ise ampirik olarak ilk tedavi basamaklarına dönülmesi ve her hastanın ayrı ayrı değerlendirilmesi önerilmiştir.

Bir konsensus raporu olarak önerilen bu değerlendirme ve tedavi protokolünün etkinliği Johnson ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların (n=72) %73'üne genetik analiz yapılmış olup hastaların %29'unda kompleman düzenleyici genlerde mutasyon saptanmıştır. Anti-CFH antikoru bakılan hastaların ¼'ünde pozitif bulunmuştur. Bir hastanın plazma homosistein düzeyinin yüksek gelmesi üzerine yapılan ileri incelemede metilmalonik asidüriye ikincil kobalamin eksikliği saptanmıştır. Böbrek biyopsisi yapılan hastaların %82'sinde böbrekte TMA bulgularına rastlanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %83'üne tanı sonrası ilk 33 günde PT (PD veya Pİ) başlanmıştır. Plazma tedavisinin etkinliği hem 33. günde hem de son vizitte değerlendirilmiştir. Hematolojik remisyon hastaların %83'ünde sağlanmış olup hematolojik remisyona girme ortanca süresi 11,5 gündür (0-119 gün). Çalışmaya katılan hastaların %17'si diyaliz bağımlı olarak kalmıştır. Diğer hastaların (%46,4) ise serum kreatinin düzeyi yaşına göre yüksek bulunmuştur. Santral venöz kateter takılan 51 hastanın 16'sında (%31) toplam olarak 17 komplikasyon görülmüştür. Bu komplikasyonlar; kanama (iki hasta), şilotoraks (bir hasta), enfeksiyon (sekiz hasta), tromboz (üç hasta), iskemik ekstremitte (bir hasta) ve bilinmeyen (bir hasta) olarak listelenmiştir. Sonuç olarak son yıllarda PD uygulamalarındaki teknik gelişmelere karşın, çocuk yaş grubunda önemli komplikasyonlar görüldüğü gözlenmiştir.

Yine Noris ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PT'nin çocukların %78'inde, erişkinlerin %53'ünde tam veya parsiyel remisyon sağladığı ancak çocukların %48'inin, erişkinlerin de %67'sinin öldüğü veya SDBY'ye ilerlediği belirtilmiştir. Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda PT'nin hematolojik parametreleri düzeltmede etkili olduğu ancak böbrek hastalığının ilerlemesini durdurmada aynı derecede etkili olmadığı ortaya konulmuştur. Plazma tedavisi yüksek olan mortaliteyi %90'lardan %22'ye indirmiştir. Plazma tedavisinin etkinliği ile ilgili en büyük çalışma Noris ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya 1996-2007 yılları arasında tanı alan toplam 273 hasta katılmıştır. Bu çalışmada altta yatan mutasyon tiplerine göre elde edilen PT sonrası prognoz Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo I. *Atipik hemolitik üremik sendrom hastalarında plazma infüzyonu veya plazma değişimi uygulanan hastaların prognozu (5)*

Hastalık nedeni	Remisyon		Ölüm veya SDBY
	Tam	Parsiyel	
CFH mutasyonu	%5	%58	%37
CFI mutasyonu	%12,5	%12,5	%75
C3 mutasyonu	%43	%14	%43
THBD mutasyonu	%62	%25	%13
MCP mutasyonu	%90	%7	Veri yok.
Anti-CFH antikoru	%25	%50	Veri yok.

Plazma infüzyonunun başlıca yan etkileri; hipervolemi, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve hiperproteinemidir. Plazma değişim tedavisinin komplikasyonları ise; venöz damar tıkanıklığı (%6), hipotansiyon (%5) ve allerjidir (%4). Bu komplikasyonları genelde çocuk hasta grubunda daha fazla görülür.

Kompleman inhibitör tedavileri

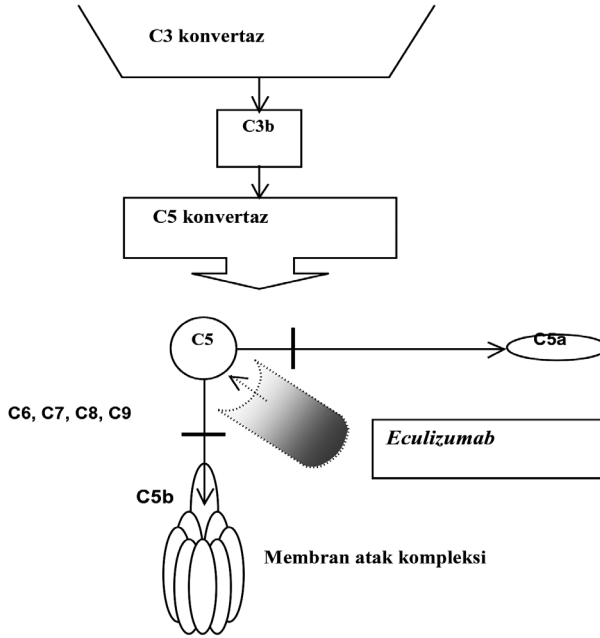
Eculizumab

Atipik hemolitik üremik sendrom aşırı kompleman aktivasyonu ile seyreden bir TMA'dır. Tedavi edilmediği takdirde hastaların yarısından fazlası SDBY'ye ilerler veya kaybedilir. Hastalığın gelişmesi için alternatif kompleman yolağının (AP) aktivasyonu şarttır. Alternatif kompleman yolağı C3'ün tioester bağının hidrolizi ile başlar. Kompleman 3'ün aktivasyonu sonrasında CFB'ye bağlanır ve C3 konvertaz (C3bBb) oluşur. Bu ilk oluşan C3 konvertaz daha fazla sayıda C3'ün parçalanmasını sağlayarak kompleman kaskadının aktif hale gelmesini sağlar. Alternatif yolağın daha fazla sayıda ve hızla aktivasyonu en sonunda C5 konvertaz oluşumu ile devam eder. Aktif haldeki C5 konvertaz C5'i; C5a ve C5b olarak ikiye ayırır. Yeni oluşan C5b *membrane attack complex* olarak da bilinen C5b-9 oluşumuna yol açar. Bu aktif kompleman bileşeni lokal bir toksik ortam oluşturarak inflamasyona ve lokal hasara yol açar. Atipik hemolitik üremik sendrom hastalarının çoğunda altta yatan kompleman anormalliği olması kompleman inhibisyonunun tedavide kullanılmasının yolunu açmıştır.

Eculizumab, kompleman 5'in; C5a ve C5b'ye ayrılmasını engelleyen humanize, rekombinan, monoklonal, IgG tipinde bir antikordur (Şekil I). *Eculizumab*, proinflamatuvar bir peptid olan C5b oluşumunu ve devamında da "membrane

attack complex C5b-9" (MAC) oluşumunu engeller. *Eculizumab*ın C5'i hızla engellemesi sonucu kompleman sisteminin aktivitesi hızla azalır ve bu azalma hastalık belirtilerinde gerilemeye yol açar.

Moleküler model çalışmalarında *eculizumab*ın C5 ile C5 konvertaz arasındaki bir bölgeye bağlandığı görülmüştür. Bu bağlanma sonrasında *eculizumab* substrat molekül olan C5'in C5 konvertaza girmesini engeller. Bunun sonucunda da C5a ve C5b-9 oluşumu inhibe edilmiş olur. Bu inhibisyon sonrasında komplemanın proinflatuar, protrombotik ve litik fonksiyonları engellenerek fonksiyonel bir C5 eksikliği oluşturulmuş olur (Şekil I).



Şekil I. *Eculizumab*ın etki mekanizması (26 no'lu referanstan alınmıştır.)

İlacın molekül ağırlığı 148 kDa olup, iki adet 448 aminoasitten oluşan ağır zincir ve iki adet 214 aminoasitten oluşan hafif zincirden meydana gelmiştir. İlaç, hayvan serumlarında C5'i inhibe etmez iken insan dokularında (düz ve çizgili kaslar, böbrek proksimal tübül epiteli) bu inhibisyonu sağlamaktadır. Hayvan çalışmalarında plasental bariyeri geçtiği ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir. İlacın yarı ömrü yaklaşık 11 ± 3 gün olması nedeni ile idame tedavide sıklıkla 2 haftada bir verilir (Tablo II).

Tablo II. aHÜS vakalarında başlangıçta ve idame tedavide eculizumab doz şeması

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

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

Eculizumab yaklaşık 10 yıl boyunca paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tedavisinde kullanılmıştır. Bu hastalarda intravasküler hemolizi ve transfüzyon gereksinimini ciddi oranda azalttığı gösterilmiştir. Atipik hemolitik üremik sendrom endikasyonunda kullanılması Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından Mayıs 2009'da, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından Ağustos 2009'da onaylanmıştır.

Eculizumab, aHÜS tedavisinde ilk kez 2009'da yılında Gruppo ve Rother tarafından kullanılmıştır. Bu yıldan sonra *eculizumab* aHÜS endikasyonu ile birçok hastada kullanılmış ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Ülkemizde çocukluk yaş grubunda, aHÜS endikasyonu ile ilk kez bölümümüz tarafından izlenen bir hastada kullanılmıştır. Yenidoğan döneminde aHÜS tanısı alan ve Pİ ile remisyona giren ancak sonrasında 1, 3 ve 6 aylıkken Pİ tedavisi altında relaps olan bu hastada *eculizumab* tedavisine geçilmiştir. *Eculizumab* başladıktan sonra hızla remisyona giren ve periton diyalizinden kurtulan hasta halen beş yaşında olup bu tedaviye devam edilmektedir. Kompleman düzenleyici genlerin analizinde hastada CFH'de homozigot mutasyon gösterilmiştir (c.3530A>G (p. Tyr1177Cys).

İlaç ile ilgili olarak Legendre ve Licht tarafından adolesan ve erişkin hastalarda yapılan faz II, açık etiketli prospektif iki çalışmada toplam 37 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmalarda hastaların *eculizumab* tedavisi ortanca süreleri sırasıyla 64 ve 62 hafta olarak belirtilmiştir. *Eculizumab* her iki çalışmada da trombosit sayısında artışı sağlamış olup hastaların %80'ı TMA'sız duruma ka-

vuşmuştur. Aynı zamanda hastaların eGFR'sinde artış gözlenmiştir. Çalışma grubunda diyalize giren beş hastanın dördünde diyaliz tedavisi sonlandırılmıştır. *Eculizumab*ın erken başlandığı hastalarda eGFR'deki düzelmenin daha belirgin olduğu da belirtilmiştir. Bu nedenle *eculizumab* tedavisinin hastalık başlangıcından sonraki ilk hafta içinde verilmesi önerilir.

Greenbaum ve arkadaşlarının yürüttüğü 22 çocuk hastanın katıldığı çalışmada 0-7 gün süren tarama fazı sonrasında *eculizumab* tedavisi başlanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşının 6,5 yıl (0,5-17 yaş) olduğu belirtilmiştir. Hastaların %45'inde kompleman düzenleyici genlerde mutasyon veya anti-CFH antikoru saptanmıştır. Hastaların yarısından fazlasında (%55) *eculizumab* tedavisinden önceki sekiz haftada diyaliz tedavisi uygulanmıştır. Hastalara ortanca 26 hafta *eculizumab* tedavisi uygulanmıştır. Bu tedavi sonrasında hastaların %95'inde trombosit düzeyi normale gelmiş ve %82'sinde de hematolojik parametrelerin tümü normal düzeye gelmiştir. Renal prognoza bakıldığında hastaların %64'ünde TMA'da tam düzelme ile birlikte böbrek fonksiyonları iyiye gitmiştir. İzlem sonunda eGFR'de başlangıca göre ortalama %64 (50-79) artış olmuştur. Buna ek olarak izlem sonunda hiçbir hasta kaybedilmezken, hastaların yalnızca %9'unun diyaliz tedavisine devam edilmiştir.

Konu ile ilgili Rathbone ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 15 hastanın 14'ünün tedavi sonrası trombosit düzeyleri normal sınırlara yükselmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yarısında serum kreatinin konsantrasyonunda %25'lik bir azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada %53 hastada eGFR'de >15 ml/dk/1.73m² ten daha fazla artış olmuştur.

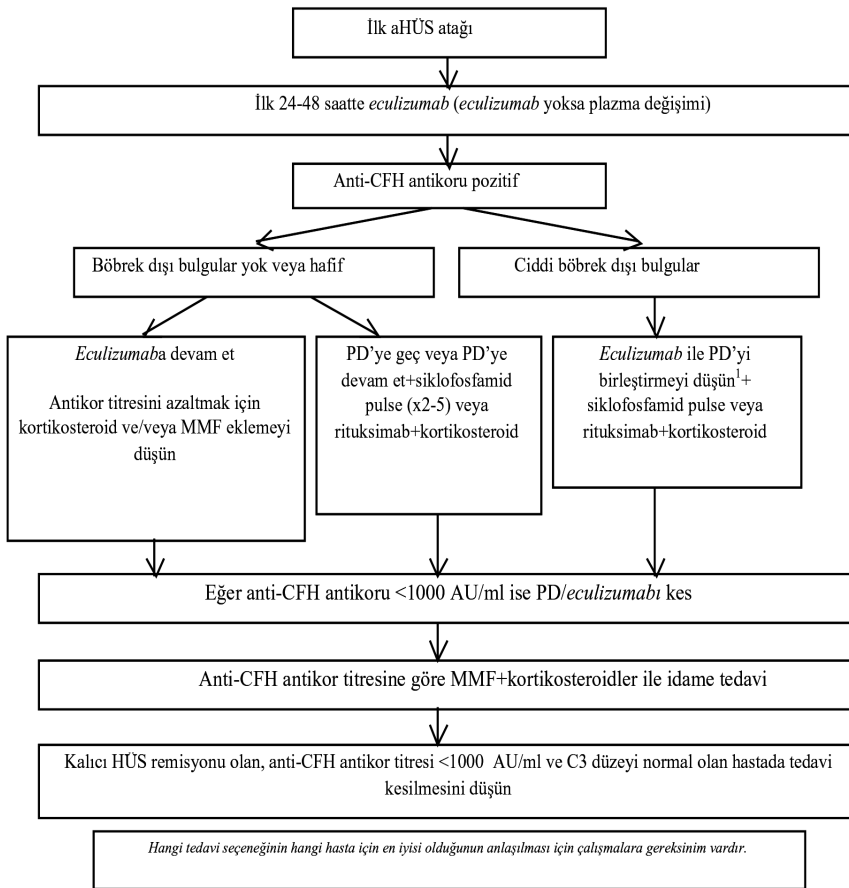
Fakhouri ve arkadaşlarının çalışmasında *eculizumab* tedavisi verilen 19 erişkin hasta sadece PT verilen hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Üç aylık izlem sonrasında *eculizumab* verilen hasta grubunun %17'si, PT verilen hasta grubunun ise %46'sı SDBY'ye ilerlemiştir. Bir yıllık izlem sonrası *eculizumab* verilen grubun %25'i, sadece PT verilen grubun ise %63'ü SDBY'ye ilerlemiştir. Hastalık başlangıcından sonraki ilk 6 günde *eculizumab* verilen hastaların son vizitteki kreatinin düzeyi daha geç *eculizumab* alan hastalara göre düşüktür.

Literatürde *eculizumab*ın aHÜS'te kullanımı ile ilgili bir çok vaka raporu da bulunmaktadır. Bu vaka raporlarının 19'u çocuk aHÜS vakalarını (ortanca yaşı; 1,5 yıl (11 gün-11 yıl)) içermektedir. Toplam 19 vakanın dokuzu bir yaş veya altında olup çoğunda kompleman sistemini düzenleyen genlerde mutas-

yon saptanmıştır (10 hastada CFH, iki hastada CFI, birer hastada MCP, C3 ve CFB mutasyonları). Tanı anında 13 hastanın diyaliz gereksinimi olduğu, 12 hastanın PT'ye dirençli, iki hastanın ise PT'ye bağımlı olduğu, beş hastada *eculizumab*ın ilk tedavi olarak verildiği saptanmıştır. *Eculizumab*ın ilk tedavi olarak verilmediği hastalarda *eculizumab* tedavisine geçiş ortalanca süresi 19 gündür (<1-225 gün). Ortanca 13 aylık (2.5-42 ay) izlem sonrası, tüm hastalarda hematolojik remisyon olduğu ve sadece bir hastanın kronik hemodiyaliz programında olduğu belirtilmiştir.

Eculizumab, genelde iyi tolere edilen ve kısa dönem için oldukça güvenilir ilaçlardır. Ancak yine de hastaların %35-50'sinde yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler hipertansiyon, üst solunum yolu enfeksiyonu, ishal, kusma, baş ağrısı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve hematolojik anormalliklerdir. Bağışıklık sistemin terminal kompleman yolağı meningokok gibi kapsüllü bakteriler ile mücadelede çok önemlidir. Bu nedenle *eculizumab* kullanan hastalarda meningokokal menenjit en çok korkulan yan etkidir. Terminal kompleman faktörlerinin konjenital eksikliği olan hastalarda meningokokal enfeksiyonların yıllık insidansı %0,5'tir. Şu an ülkemizde bulunan meningokokoksik menenjit aşısı, N. meningitidis A, C, Y ve W-135 serogruplarının neden olduğu invazif meningokokkal hastalığa karşı koruyucudur. Ancak toplumda en sık görülen B serotipine karşı koruyucu olan diğer bir menenjit aşısı da (Bexsero) Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri hastalarında aşılama rağmen invazif meningokokal enfeksiyon yıllık insidansı 100 hasta yılında 0,5'tir. Eğer idame *eculizumab* tedavisi alan bir hastada ateş veya baş ağrısı olursa mutlaka menenjit açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca S. pneumonia ve H. influenza tip b'ye karşı da aşılanmalıdır. *Eculizumab* başlanması planlanan hastalara meningokok aşısı yapılması ve aşı etkin duruma gelene kadar ilaç başlanması gerekiyorsa antibiyotik profilaksisi verilmesi gerekmektedir. Profilaksi için metilpenisilin (vücut ağırlığına göre önerilen dozda ve günlük doz ikiye bölünerek) verilebilir. Penisilin allerjisi olan hastalarda makrolid grubu antibiyotikler tercih edilir. Ancak nakil hastalarında makrolid grubu antibiyotiklerin kalsinörin inhibitörleri ile etkileşebileceği akılda tutulmalıdır. Uzun süreli profilakside direnç riskini azaltmak için florokinolonlar veya rifampisin tercih edilmez (invazif meningokok enfeksiyonlu hasta ile temas durumu hariç). Aşı sonrası iki hafta boyunca mutlaka profilaksik antibiyotik verilmelidir. Bazı ülkelerde (Fransa ve İngiltere gibi) *eculizumab* tedavisi boyunca profilaksi zorunludur.

Nisan 2015'te yayınlanan uluslararası konsensus raporuna göre aHÜS tanısı alan hastada ilk tedavi seçeneği olarak *eculizumab* önerilmektedir. Klinik olarak aHÜS tanısı alan hastada tedavi öncesinde genetik analiz sonuçlarını beklemeye gerek yoktur. Genetik analiz sonuçları hastalığın uzun dönemdeki prognozunu belirlemek için gereklidir. Akut dönemde anti-CFH antikorlarına bakılması gerekir. Çünkü anti-CFH otoantikorlarının varlığı ek immünsüpresif tedavi seçeneklerini de gündeme getirecektir. Nisan 2015'te yayınlanan uluslararası konsensus raporunda anti-CFH otoantikor ilişkili HÜS tedavisinde bir algoritma da önerilmiştir.



Şekil II. Anti-CFH otoantikoruna bağlı HÜS gelişen vakalarda tedavi algoritması¹ Plazma değişimi *eculizumab*ı dolaşımdan temizleyeceği için *eculizumab*, her plazma değişimi sonrasında verilmelidir. (25 no'lu referanstan Türkçeye çevrilmiştir.) MMF: mikofenolat mofetil

Eğer hastada ilk tedavi seçeneği olarak PD veya Pİ başlanmışsa ve aHÜS tanısı kesinse *eculizumab* tedavisine geçilebilir. Bu durumun tek istisnası anti-CFH otoantikoruна bağlı HÜS geçiren vakalardır. Aynı zamanda beş gün boyunca günlük PD veya Pİ tedavisi almasına rağmen trombosit sayısında artış olmuyorsa (özellikle trombosit sayısı $<150.000/\text{mm}^3$ ise) veya LDH düzeyi düşmemişse (özellikle LDH yaşa göre normal sınırın üzerindeyse) veya serum kreatinin düzeyinde ciddi bir düşme (en az %25 azalma) olmamışsa *eculizumab* tedavisine geçilebilir. Eğer PT ile tam remisyon sağlanmışsa, normal böbrek fonksiyonu ($\text{eGFR} > 90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$; proteinüri, hematüri veya çoklu ilaç tedavisi gerektiren hipertansiyon yoksa) varsa, kateter ilişkili komplikasyonlar veya plazma intoleransı yoksa *eculizumab* tedavisine geçilmeyebilir. Ancak izlem sırasında herhangi bir subklinik hemolitik aktivite (LDH, yaşa göre üst sınırın üzerindeyse; haptoglobulin düzeyi yaşa göre normalin alt sınırındaysa) veya renal TMA bulguları (izole proteinüri veya yavaş artan serum kreatinin düzeyi ile birlikte biyopside aktif TMA varlığı) görülürse *eculizumab* tedavisine geçiş düşünülmelidir. Uzun süreli PT ile normal hematolojik bulguları olup kronik böbrek yetmezliği sürecinde olan hastalarda da *eculizumab* tedavisine geçiş düşünülmelidir. Ekstrarenal TMA bulguları olan hastalarda da (nörolojik, kardiyak veya diğer) *eculizumab* tedavisine geçiş düşünülebilir.

Ekstrarenal bulguları olan hastalarda *eculizumab* kullanımı ile ilgili anekdotal vaka raporları bulunmaktadır. Bu vaka raporlarında *eculizumab* tedavisinin, dijital iskemisi ve deri nekrozu olan aHÜS vakalarında oldukça etkili olduğu belirtilmiştir. Santral sinir sistem tutulumu olan hastalarda aHÜS vakalarında *eculizumab* tedavisinin etkili olduğu da belirtilmiştir. Gülleroğlu ve arkadaşlarının bildirdikleri vaka raporunda santral sinir sistemi tutulumu olan iki hastanın santral sinir sistemi bulgularının *eculizumab* tedavisinin ilk 24 saatinde kaybolduğunu bildirmiştir.

Atipik hemolitik üremik sendroma ikincil olarak böbrek yetmezliği geliştiren ve diyaliz programında olan hastalarda *eculizumab*ın etkisi tartışmalıdır. Konuyla ilgili rapor edilen vakalarda 90 ve 255 gündür diyalizde olan aHÜS hastalarına *eculizumab* tedavisi başlandığı ancak başarılı olmadığı belirtilmiştir. Ancak diğer vaka raporlarında sırasıyla dört ve 3,5 aydır diyalizde olan aHÜS hastalarında *eculizumab* tedavisinin başarılı olduğu belirtilmiştir ve 3-4 aydır diyalize giren hastalarda da *eculizumab* tedavisinin en az 3-6 ay boyunca denenmesi ve fayda görmemesi durumunda kesilmesi önerilmektedir. Ancak bu

hastalarda *eculizumab* başlanması ve idamesi için böbrek biyopsisi yapılması yararlı olabilir. Böbrek biyopsisinde aktif TMA lezyonları varsa *eculizumab* önerilmektedir.

Eculizumab tedavisinin etkinliğinin monitorizasyonu için en sık kullanılan yöntem ise CH50 tayinidir. *Eculizumab* tedavisi alan hastalarda CH50 düzeyinin %10'un altında olması gerekir. Bazı mutasyonların yol açtığı düşük C3 düzeyinin *eculizumab* tedavisi alan hastalarda normale gelmesi beklenmemektedir. *Eculizumab* sıfıncı saati ile kompleman düzeyinin korelasyonuna ilişkin çalışmalarda *eculizumab* sıfıncı saat düzeyinin 100 mcg/ml ve üzerinde olan hastalarda ciddi CH50 düşüklüğü olurken bu düzeyin 50 mcg/ml ve üzerinde olduğu hastalarda CH50 düşüklüğü olmadığı belirlenmiştir. Konu ile ilgili yapılan prospektif çalışmalardaki hastaların çoğunda *eculizumab* sıfıncı saat düzeyinin 150 mcg/ml'nin üzerinde olduğu ve CH50'nin baskılandığı belirtilmiştir. *Eculizumab* alan hastada beklenen kompleman blokajının olmaması durumunda hastanın aldığı doz yetersiz gelmiş olabilir. Nadiren ciddi proteinürisi olan nefrotik sendromlu çocuklarda *eculizumab*ın vücuttan atılması da yetersiz kompleman blokajına yol açabilir. Kullanılan *eculizumab* dozunun doğru olmasına rağmen yetersiz kompleman blokajının genetik bir açıklaması olabilir. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri tanısı ile izlenen Japon ve Asya kökenli hastalarda *eculizumab* molekülünün C5'e bağlanmasını engelleyen bir C5 polimorfizmi de tanımlanmıştır. Bu hastalarda *eculizumab* C5'e etkin bir şekilde bağlanamayacağı için etkisini gösteremez.

Atipik hemolitik üremik sendromlu hastalarda oldukça etkin bir tedavi yöntemi olan *eculizumab* tedavisinin ne kadar verileceği de bir diğer tartışma konusudur. İlacın maliyeti göz önüne alındığında bu soru ayrıca önem kazanmaktadır. Tek doz *eculizumab* tedavisi alan hastalarda bir iki ay içinde relaps görülmesi nedeni ile tek doz *eculizumab* içeren tedavi rejimleri artık önerilmemektedir.

Bazı aHÜS hasta gruplarının da *eculizumab* tedavisine yanıt vermesi beklenmemektedir. Örneğin diaçilgliserol kinaz epsilon mutasyonu olan hastalarda kompleman sistemi aktive olmadığı için *eculizumab* tedavisini etkinliği beklenmez.

CFH konsantresinin CFH geni *knock-out* farelerde C3'ün glomerüler bazal membranda birikmesini engellediği belirlenmiştir. Yakın gelecekte komple-

man aktivasyonunu endotelial alanda sağlayan ancak sıvı fazda herhangi bir kompleman inhibisyonuna yol açmayan diğer kompleman engelleyici ajanlarla ilişkili çalışmalar hız kazanacaktır.

Eculizumab’ın aHÜS’te yakaladığı belirgin başarı sayesinde hastalar PD veya Pİ gibi tedavilere bağlı kalmamaktadır. Aynı zamanda aHÜS hastalarının SD-BY’ye ilerleme oranları azalmaktadır. Ancak yine de yanıtlanamamış bazı konular bulunmaktadır. Çok pahalı bir ilaç olan *eculizumab*ın ne zaman ve hangi hastaya başlanması gerektiği, tedavinin kesilip kesilemeyeceği ve kompleman blokajının derecesinin ne zaman ve nasıl ölçüleceği gibi konularda kesin görüşler bulunmamaktadır. Ancak ilaç ile ilgili deneyimler arttıkça bu konularla ilgili bazı görüşler de oluşmaya başlamıştır.

Özel durumlarda tedavi

Pnömonokok ilişkili HÜS’te (SPA-HÜS) invaziv pnömonokok enfeksiyonunun medikal ve cerrahi tedavisinin yapılması gerekir. Multiorgan tutulumu olma riski nedeni ile hastalar yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir. Hastaya verilmesi planlanan tüm kan ürünleri yıkanmalıdır. Plazmaferez teorik olarak HÜS’e neden olan faktörleri temizler. Ancak halen plazmaferezin SPA-HÜS’te kullanımını destekleyecek yeteri kadar kanıt yoktur.

Kobalamin eksikliğine bağlı HÜS genellikle ilk bir yılda kusma, zayıf emme, büyümede gerilik, letarji, hipotoni ve klasik HÜS triadı ile kendini gösterir. Kobalamin eksikliğine bağlı HÜS’te hiperhomosisteineminin tetiklediği endotel hasarı, trombosit aggregasyonun nitrik oksit bağımlı inhibisyonundaki bozukluk ve prokoagülan duruma bağlı mikrotrombüsler gelişir. Kan homosistein düzeyi ve idrar homosistin ve metilmalonik asit düzeyleri artmıştır. Tedavide parenteral hidroksikobalamin, folik asit ve betain kullanılması önerilir. Sharma ve arkadaşlarının 20 günlükken aHÜS tanısı alan ve kobalamin eksikliği saptanan hastalarının tanı sonrasında hidroksikobalamin ve karnitin tedavisi ile idrar çıkarımı artmış ve hematolojik/renal parametreleri normale gelmiştir. Bu hastanın beş yıllık izleminde hastalık tekrarı görülmemiş, idrar analizinde proteinüri saptanmamıştır. Literatürde yer alan kobalamin eksikliğine ikincil HÜS hastalarının çoğunlukla yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tanı aldığını görülmektedir.

Kaynaklar

1. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45: 139–159.
2. Ardisino G, Tel F, Testa S, et al. Skin involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2013; 63: 652–655.
3. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, Lopez-Trascasa M. *Eculizumab* in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 707–710.
4. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687–96.
5. Besbas N, Gulhan B, Karpman D, et al. Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with *eculizumab*. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:155–8.
6. Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006; 70: 423–431.
7. Bitzan M, Schaefer F, Reymond D. Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 594–610.
8. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33: 27–45.
9. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108: 1267–1279.
10. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2180–2187.
11. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, et al. Insights from the use in clinical practice of *eculizumab* in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 40–48.
12. Fakhouri F, de Jorge EG, Brune F, Azam P, Cook HT, Pickering MC. Treatment with human complement factor H rapidly reverses renal complement deposition in factor H-deficient mice. *Kidney Int* 2010; 78: 279–286.
13. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 554–562.
14. Gargau M, Azancot M, Ramos R, Sanchez-Corral P, Montero MA, Seron D. Early treatment with *eculizumab* may be beneficial in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2012; 5: 1–3.

15. Greenbaum LA, Fila M, Tsimaratos M, et al. *Eculizumab* inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome patients. [Abstract]. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 821A–822A.
16. Gruppo RA, Rother RP. *Eculizumab* for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009; 360: 544–546.
17. Gulleroglu K, Fidan K, Hançer VS, Bayrakci U, Baskin E, Soylemezoglu O. Neurologic involvement in atypical hemolytic uremic syndrome and successful treatment with *eculizumab*. Pediatr Nephrol 2013; 28: 827–830.
18. Hayes W, Tschumi S, Ling SC, Feber J, Kirschfink M, Licht C. *Eculizumab* hepatotoxicity in pediatric aHUS. Ped Nephrol 2015; 30: 775–781.
19. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained *eculizumab* treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2013; 162: 62–73.
20. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2014; 29: 1967–1978.
21. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic urmeic syndrome. Intractable Rare Dis Res 2014; 3: 34–45.
22. Kim JJ, Simon CW, Reid CJ. *Eculizumab* in atypical haemolytic-uraemic syndrome allows cessation of plasma exchange and dialysis. Clin Kidney J 2012; 0: 1–3.
23. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor *eculizumab* in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 2169–2181.
24. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of *eculizumab* in atypical hemolytic uremic syndrome: 2-year results from extensions of phase 2 studies. Kidney Int 2015; 87: 1061–1073.
25. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical haemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2015 April 11 (Epub ahead of print).
26. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 60.
27. Malina M, Gulati A, Bagga A, Majid MA, Simkova E, Schaefer F. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatrics 2013; 131: e331–e335.
28. Nester C. Managing atypical hemolytic uremic syndrome: chapter 2. Kidney Int 2015; 87: 882–884.
29. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1844–1859.

30. Povey H, Vundru R, Junglee N, Jibani M (2013) Renal recovery with *eculizumab* in atypical hemolytic uremic syndrome following prolonged dialysis. *Clin Nephrol* 2013; 82: 326–331.
31. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of *eculizumab* for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013; 3: e003573.
32. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 393–397.
33. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor *eculizumab* for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 1256–1264.
34. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392–2400.
35. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2097–2103.
36. Sinha A, Gulati A, Saini S, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014; 85: 1151–1160.
37. Verhave JC, Wetzels JF, van de Kar NC. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of *eculizumab*. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 4: iv131–141.
38. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 41–57.
39. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G. Use of *eculizumab* for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 643–657.

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMDA BÖBREK NAKLİ

Dr. Rezan Topaloğlu*

Hemolitik üremik sendromda (HÜS) özellikle atipik HÜS’de (aHÜS) böbrek nakli oldukça tartışmalı bir konudur. Böbrek nakli, graftın sağ kalımı için kompleman sisteminin kontrol altında tutulması amacıyla sadece böbrek nakli veya hastalığın tam tedavisi için hem karaciğer hem böbrek nakli olarak ikiye ayrılabilir.

BÖBREK NAKLİ

Atipik hemolitik üremik sendrom hastalarında hastalığın tekrarlama riskinin yüksek olması ve prognozun kötü olması nedeniyle uzun yıllar böbrek naklinin yapılması kontrendike kabul edilmiştir. Ancak aHÜS’de kullanılan *eculizumab* tedavisinin olumlu sonuçları sonrasında bu konudaki görüşler değişmektedir.

Fransızların 1995-2009 yılları arasında tanı alan hastaların dahil edildiği serisinde erişkinlerde 5 yıllık graft yaşamı %51 olarak bildirilmiş, hastalık tekrarı için graft kaybindan bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çocuklarda ise hastalık tekrarına bağlı graft kaybı %60 olarak bildirilmiştir. Özellikle bazı mutasyonlarda bu kötü prognoz daha belirgindir. Kompleman Faktör H (CFH) mutasyonu olanların %93’ünde hastalık tekrarı ve sonrasında graft kaybı bildirilmiştir. Hastalık tekrarı ile graft kaybı arasında geçen süre 6 ay gibi kısa bir süredir. Kompleman sisteminin genetik bozukluklarına bağlı gelişen HÜS’de hastalık tekrarı ve graft kaybının yanı sıra akut böbrek yetmezliği de sık görülür. Hastaların %30’unda akut böbrek yetmezliği görülebilir. Bunun sebepleri arasında böbrek nakli öncesi yapılan transfüzyonlar veya tekrarlayan böbrek

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

nakline bağı HLA sensitizasyonu insidansının yüksek olması veya böbrek naklinden sonra kullanılan immünsüpresiflerden kalsinörin inhibitörlerinin (CNI) endotel hasarı yapma olasılığı olduğu için daha düşük dozda kullanılması olabilir.

Tekrarlayan Atipik Hemolitik Üremik Sendroma Yatkınlık Oluşturan Genetik Faktörler

Membrana bağlanan faktörler

Atipik hemolitik üremik sendromda alternatif kompleman yolağını kontrol eden inhibitörlerin veya faktörlerin membrana bağlanan faktörler mi yoksa sirkülasyondaki faktörler mi olduğunu bilmek önemlidir. Bu, prognozu ve hastalık tekrarı için riski belirleyen önemli bir göstergedir. İzole membran kofaktör proteini (MCP-CD46) mutasyonları gibi membrana bağlanan faktörlerin bozukluğuna bağlı aHÜS görülüyorsa yeni böbreğin endotelindeki MCP normal olduğu için tekrarlama riski daha düşük olmakla birlikte %10-20 tekrarlama riski olduğu bilinmektedir. Ayrıca MCP mutasyonu olan hastaların bir kısmında sirkülasyonda bulunan bazı kompleman proteinlerine ait kombine mutasyonlar görülebilir, böbrek nakli sonrası hastalığın tekrarlama riski artabilir.

Trombomodulin (THBD) hem membran bağlanan hem de dolaşımda çözünür formları bulunabilen bir proteindir. Trombomodulin genindeki mutasyonlara bağlı görülen aHÜS’de böbrek nakli sonrası tekrarlama riskini önceden tahmin etmek mümkün değildir.

Aynı durum Diaçilgliserol kinaz ϵ (*DGKE*) geninde mutasyonlara bağlı görülen aHÜS için de geçerlidir. Diaçilgliserol kinaz ϵ hem trombositler üzerinde dolaşımda hem de membrana bağlı olarak bulunur. Nakil böbrek entotelinde bulunan normal *DGKE* aktivitesinin böbrek nakli sonrası hastalık tekrarı için önemi tartışmalıdır ancak bu güne kadar bildirilen böbrek nakli yapılan 3 vakada hastalık tekrarlamamıştır.

Dolaşımda bulunan faktörler

Dolaşımda bulunan faktörlerin mutasyonlarına bağlı görülen aHÜS vakalarının tekrarlama, dolayısıyla graft kaybına sebep olma riski membrana bağlanan faktörlerin mutasyonuna bağlı aHÜS vakalarına oranla daha yüksektir. Örneğin *CFH* mutasyonlarında rekürrens riski %70-80 olarak bildirilmiştir.

Aynı şekilde Kompleman Faktör I (*CFI*), C3, Kompleman faktör B (*CFB*) mutasyonlarına bağlı aHÜS vakalarında da rekürrens oranları yüksektir.

Endoteli Bozan Çevresel Faktörler

Transplant hazırlığı ve transplantın kendisi de endotel bütünlüğünü bozar.

Serebral ölüm ve iskemi/reperfüzyon

Vericinin beyin ölümünde C5a düzeylerinin artması ve böbrek nakli sırasında ki iskemi/reperfüzyonu alternatif kompleman yolağını aktive etmesi, C5b-C9 membran atak kompleksinin artması ve böbreklerde inflamasyonu başlatması dolayısıyla beyin ölümü ve iskemi reperfüzyon aHÜS rekürrensinden bağımsız olarak graft üzerine olumsuz etki yapar.

İnfeksiyonlar

Bir çok infeksiyon CMV, influenza virüsü, parvovirus 19, BK virüs üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenteritler aHÜS'ten bağımsız olarak mikroanjiyopati yapabilir veya aHÜS tekrarını tetikleyebilir.

İmmunsupresif ilaçlar

Hem kalsinörin (CNI) inhibitörleri hem mTOR inhibitörleri endotelde hasar yaparak transplant sonrası mikroanjiyopati yapabilir veya aHÜS rekürrensini tetikleyebilir. CNI bağlı aHÜS rekürrensi vakalarının alternatif kompleman yolağını kontrol eden faktörlerde mutasyon varlığında daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Rejeksiyon

Özellikle antikor aracılı rejeksiyon endotel bütünlüğünü bozan bir faktördür ve trombotik mikroanjiyopati antikor aracılı rejeksiyonun önemli özelliğidir. aHÜS hastalarında böbrek naklinden kaçınılıdır.

Tüm bunlar göz önüne alındığında böbrek naklinden önce etiyolojik çalışmalar detaylı yapılmalıdır. Böbrek nakli sonrası hastalığın tekrarlama riski genetik olarak orta-yüksek derecede mi yoksa düşük derecede mi bilinmelidir. *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3* mutasyonları *CFH/CFHR1* hibrid gen kombine mutasyonları veya mutasyon yok ama *CFH* polimorfizmi olması tekrarlama riski orta-yüksek derecedeki mutasyonlar olup *MCP* genindeki izole mutasyonlar, *DGKE* mutasyonları, anti *CFH* antikorlarının varlığı tekrarlama riski düşük derecede

olan değişikliklerdir. Bunların bilinmesi kişiye özgü yaklaşım yapılması şansını verir (Tablo 1). Hastanın genetik özelliklerini bilmenin yanı sıra yukarıda anlatılan hastalık tekrarlama riskini artıracak faktörlerden kaçınılmalıdır.

Daha önceleri sadece kadavradan böbrek nakli yapılması şansı verilen bu hastalara *eculizumab*ın kullanılması ile birlikte canlı vericiden de böbrek nakli yapılabilmektedir. Canlı verici seçiminde alıcının genetik mutasyonu bilinmeli, özellikle akraba canlı verici ise bu yönden araştırılarak alıcı ile aynı mutasyonu taşımadığı bilinmelidir. Eğer alıcının mutasyonu bilinmiyorsa verici de bu yönden taranamayacağı için o zaman canlı akraba verici tercih edilmelidir (Tablo1).

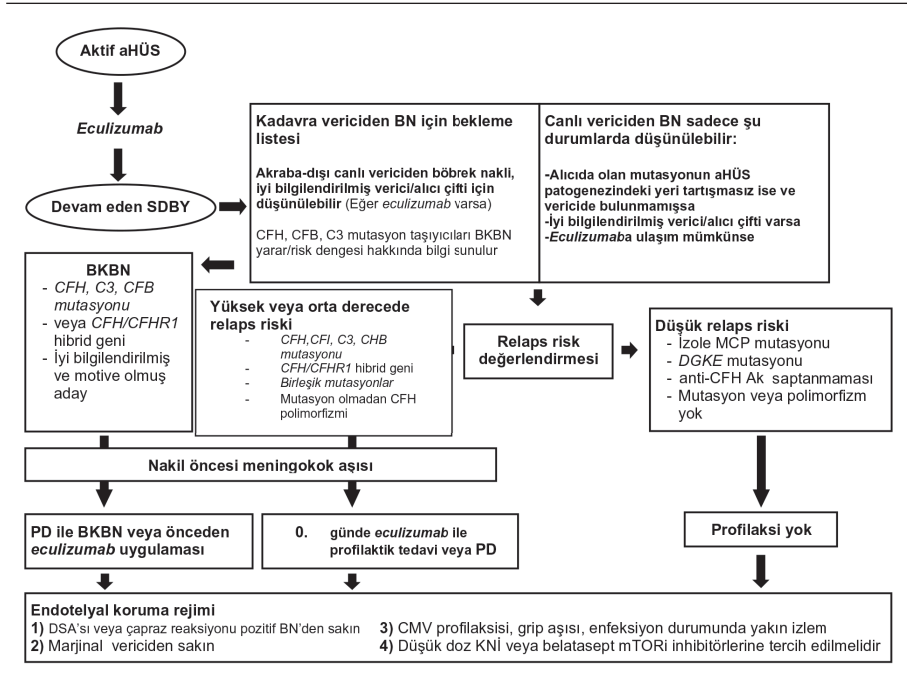
Böbrek nakli öncesi plazma veya eculuzimab verilmesi gibi profilaktik önlemlerin alınıp alınmayacağı da tartışmalıdır. Genel olarak yüksek riskli gruba profilaksi önerilir. Hastalık tekrarı ve graft kaybının önlenmesi için *eculizumab* ameliyattan 1 saat önce ve transplantın 1. günde verilir daha sonrada kompleman sisteminin aktivasyonu kontrol altında tutulmalıdır. Bunun için *eculizumab* tedavisinin devamı gerekebilir. *Eculizumab* tedavisinin ne zaman kesileceği konusu tartışmalıdır.

Bu hastalara verilen immunosupresif tedavide mTOR inhibitörleri hastalık tekrarı bağımsız risk faktörü olduğu için mTOR inhibitörlerinden kaçınarak düşük doz CNI inhibitörleri veya alternatif olarak yeni immunosupresif ajanlardan belatecept tercih edilebilir (Tablo 1)

KOMBİNE KARACİĞER VE BÖBREK NAKLİ

Kombine karaciğer ve böbrek nakliyle hastalığın tam olarak kontrol altına alınması hedeflenir. Tekrarlama riski yüksek mutasyonlarda (*CFH*, *CFB*, *C3* mutasyonları *CFH/CFHR1* hibrid gen kombine mutasyonları) kombine nakil sonrasında uzun dönemde aHÜS tekrarı beklenmemekte ve *eculizumab* tedavisine gerek kalmamaktadır ancak kombine nakil oldukça zor ve riskli olup kısa dönem mortalitesi yüksektir. Kombine nakillerde profilaktik eculizumab, aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılarak hazırlanan, karaciğer ve böbrek nakli yapılan hastalardan %15-13'ü aHÜS gelişmeksizin uzun dönem takip edilmiş ve 3 hasta postoperatif vasküler komplikasyonlarla kaybedilmiştir. Bu da bu karaciğer ve böbrek naklinin yüksek riskli olduğu, hasta bazında karar verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Tablo I. Böbrek nakli adayı olan aHÜS hastalarında izlenecek şema (Referans 5'den uyarlanmıştır.)



SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

Anti-CFH ak: anti-kompleman faktör H antikoru;

BKBN: birleşik karaciğer böbrek nakli BN: böbrek nakli

CFB: kompleman faktör B

CFH/CFHR: CFH ve CFHR1 arasındaki gen konversiyonu sonucu olan hibrid geni

CFI: kompleman faktör I

C3: kompleman faktör 3

DGKE: diaçil gliserol kinaz ε'ü kodlayan gen DSA: donör spesifik antikor

MCP: membran kofaktör protein mTORi: mTOR inhibitörleri

PD: plazma değişimi

Ak: Antikor

Kaynaklar

1. Bresin E, Daina E, Noris M, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non Shiga toxin associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1;88-89
2. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, et al. Complement genes strongly predict and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome. Am. J. Transplant 2013;13:663-675

3. Weitz M, Amon O, Bassler D, et al. Prophylactic *eculizumab* prior to renal transplantation for atypical hemolytic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1325-1329
4. Zuber J, Le Quintrec m, Sberro-Soussan R, et al. new insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:23-35
5. Zuber J, Quintrec ML, Morris H, et al. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 2013; 27:117-125

