

# Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinde çocuklarda hemolitik üremik sendrom gelişme riski en düşüktür?

- A) Salmonella spp.
- B) Camphylobacter spp.
- C) Enterotoksijenik E. coli
- D) Shigella spp.
- E) Aeromonas spp.

Doğru Cevap:C

## DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinin, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Klinik Bilimler 174. soru  
Tusdata Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 1037

1037

### Etiyoloji:

#### Enfeksiyon kökenli HÜS:

- **Shiga toksin (Verotoksin) üreten E.coli (STEC O157:H7):** Avrupa ve Amerika'da en sık
- **Shiga toksin üreten E. coli (STEC O104:H4):** Avrupa'da epidemiler yapıyor.
- **Shigella dysenteriae tip 1:** Asya ve Afrika ülkelerinde sık
- **Nöraminidaz üreten pnömokok (nadir): Pnömoni ve ampiyem ile beraber görülür**
- HIV, HHV6, İnfluenza, Parvovirus B19, organ ve kemik iliği transplantasyonu sonrası
- Ayrıca az pişmiş kontamine sığır kıyması yenmesine bağlı da oluşabilmektedir. Kontamine göllerde yüzerek veya gübre ile kirlenmiş çiğ süt, meyve veya sebzeleri tüketerek de edinilebilir. İnsandan insana da bulaşabilir.

#### İlaçlar:

- Siklosporin, takrolimus, mithramisin, kinin, kokain, anti-VEGF

#### Genetik kökenli ya da Atipik HÜS

- **ADAMTS-13 (vWF proteaz) eksikliği**
- **Kompleman H, I veya B eksikliği**
- C3 eksikliği, membran kofaktör (MCP) eksikliği
- **Trombomodulin mutasyonu**
- **Vitamin B12 eksikliği, kobalamin C defekti**

### Patogenez ve Patoloji:

- Dolaşımdaki bakteri toksinleri (**E.coli O157:H7'nin verotoksini ve Shigellalar'ın Shiga-toksini**), özellikle glomerüllerde olmak üzere tüm organların vasküler endotel hücrelerinde nekroz ve ölüme yol açarlar (**endotel hasarı**).
- Bunun sonucunda koagülasyon kaskadı ve trombositler aktive olur, **trombotik mikroanjyopati** meydana gelir. Böbrekte görülen temel bulgu glomerüler kapiller ve afferent arteriollerde fibrin-trombosit trombusları sonucu gelişen, **böbrek kortikal nekrozudur**.

### Klinik:

- Başlangıçta **ishal sulu** iken, ardından çoğu olguda **kanlı** olur. Prodromal dönemin sonunda ani başlayan solukluk, güçsüzlük ve letarji tipik bulgulardır. **Pnömokoklara bağlı HÜS vakalarında ise prodromal dönemde pnömoni, ampiyem ya da bakteriyemi** vardır.
- Böbrek tutulumu sadece **mikroskopik hematüri** ve orta derecede proteinürinin eşlik ettiği oligüri veya azoteminin olmadığı hafif klinik tablodan, **yaygın kortikal nekroz** ve **irreversibl anürik böbrek yetmezliğinin** olduğu ağır tabloya kadar farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Hastalar bazen prodromal dönemdeki ishale bağlı dehidratasyon bulguları, bazen de böbrek yetmezliğine bağlı hipervolemi bulguları ile karşımıza çıkarlar.
- **Anemiye bağlı bir solukluk** görülür. Volüm **yüklenmesine bağlı olarak hipertansiyon** görülebilir.
- Gastrointestinal tutulum esas olarak kolondadır. **Kanlı kolit** bulguları görülebilir. Rektal prolapsus, toksik megakolon ve barsak duvarı nekrozu gelişebilir. Bazen ince barsak tutulumu da gözlenir.
- **Bağırsak ve böbreklerden sonra en sık etkilenen organ beyindir. Konvülsiyonlar ve ensefalopati en sık karşılaşılan nörolojik bulgulardır.** Bazal gangliyon ve serebral kortekste küçük infaktlar görülür. Santral sinir sistemi bulguları genelde hafiftir, ciddi SSS tutulumu olguların beşte birinden daha azında görülür.

## İLGİLİ NOTLAR

**Pediatri** notumuz bu soruyu **affetmedi**. Soruyu hazırlayan hocamızın çok uğraştığı belli, **ama bize sökmez...** Hangi tip E.coli'nin etiyolojide yer aldığı notumuzda açıkça yazılmış, diğer şıklara takılıp tuzağa düşmemek gerek!

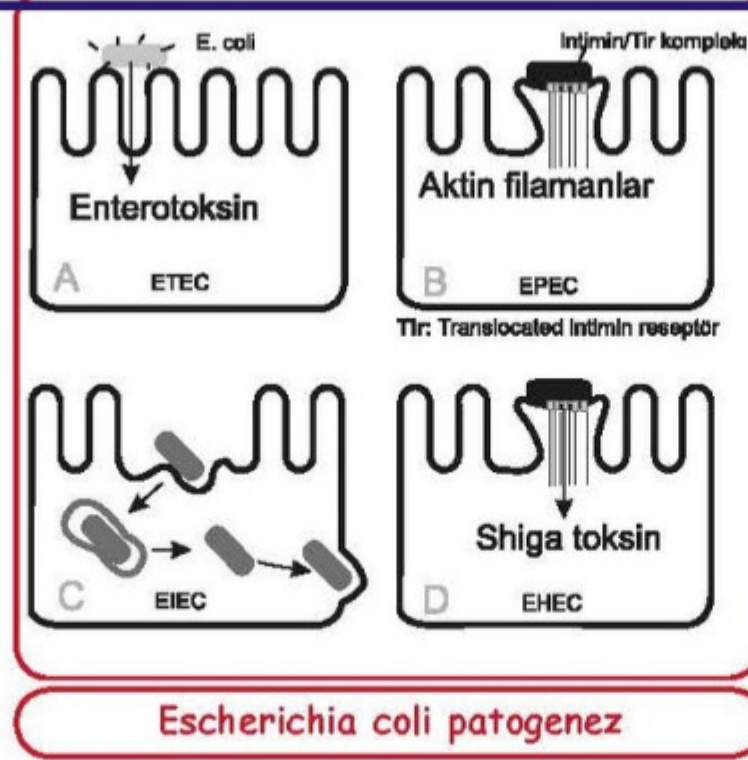


### Enterotoksijenik Escherichia coli (ETEC, İnce bağırsak)

- Gelişmekte olan ülkelerde çocuk ishallerinin en önemli nedenidir. **Su kaynaklı salgınlar** oluşturabilir. **Turist ishalinin** de önemli nedenlerinden birisidir.
- Plazmitle kodlanan labil toksin (LT) ve stabil toksin (ST) oluşturarak ishal oluşturur. LT adenilat siklaz, ST guanilat siklaz aktivitesiyle **cAMP ve cGMP miktarını arttırarak** ishal oluşturur. LT etkisi ile **kolera toksinine benzer** (adenilat siklaz aktivasyonu, GM1 gangliozide bağlanarak etkinlik).

### Enteroinvazif Escherichia coli (EIEC, Kolon)

- Besin kaynaklı yayılma olabilir. İnvazyon proteinlerini kodlayan plazmit taşırlar.
- **H antijeni bulunmaz** ve çoğunlukla laktoz negatiftir.
- **Shigella benzeri** tablo oluşturur. İnvazyon; hücre kültürlerinde ya da tavşan göz ön kamerasına uygulandığında konjunktivit oluşumu varlığı (**Sereny testi**) ile tanımlanabilir.



### Enteropatojen Escherichia coli (EPEC, İnce Bağırsak)

- Bakteri, aderans faktörü ve **intimin proteini** etkinliği ile enterositlere sıkıca bağlanır.
- İnce bağırsak mukozasına tutunarak, mukozada **mikrovilluslarda bozulma** oluşturarak etkili olur. Mikrovilluslarda **pedestal** adı verilen uzantılar gelişmesine, şekil bozukluğuna ve dejenerasyona yol açar.
- Sonuçta bağırsak hücresinde **yapış-boz-dök mekanizması sonucu mikrovillus destrüksiyonu** gelişir. **İnflamatuvar yanıt** oluşturabilir.
- Özellikle bakıcı ya da hemşire kaynaklı **süt çocuğu ishallerinden** sorumludur.
- Gelişmekte olan ülkelerde, infantlarda etkenin alınmasından 2-3 hafta sonra görülen **sulu ishale** neden olabilmektedir.
- **Uzun süreli** ishallerine neden olabilmektedir.

### Enteroagregatif Escherichia coli (EAEC, İnce Bağırsak)

- Bağırsak mukozasına yaygın tutulum, bakterilerin **kümelere oluşturarak** agregasyon oluşturmaları ile karakterizedir.
- **Uzun süreli** ishallerine neden olabilmektedir.

### Enterohemorajik Escherichia coli (EHEC, STEC, VTEC, Kolon)

- Az pişmiş siğir eti, salata, ıspanak ve süt gibi besinlerle bulaşır.
- Özellikle iyi pişmemiş etlerle (**hamburger**) oluşan olgular ve salgınlar siktir.
- **Verositol toksin (Shiga-like toksin)** oluşturur. Sitotoksik etkilidir.
- **Toksin üretimi lizojenik faj** kontrolündedir.
- Bağırsak ve böbrek hücrelerinde **Gb3** (globotriasilselamid) reseptörlerine bağlanır.
- **Kanlı-sulu ishal** oluşturur.
- Asıl önemli nokta, bu toksin etkisiyle **hemolitik-üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura (TTP)** oluşabilmesidir.

ETEC, kolera benzeri sulu ishal yapar. HEMOLİTİK ishal yapması beklenmez. Aynı zamanda defalarca söylediğimiz gibi HÜS yapan EHEC'tir. Burada hoca seçeneklere EHEC'i koymayarak, soruyu zorlaştırmış. Bizden kaçmaz :)



- ☑ **Hemofili C**
  - Faktör XI eksikliğidir.
  - OR geçer, bu yüzden **kadınlarda** da görülebilir.
  - Klasik hemofilinin klinik bulguları görülür. **aPTT uzun**, diğer testler normaldir.
- ☑ **Faktör XII Eksikliği**
  - Bu hastalarda sadece aPTT uzamıştır. **Kanama ve/veya tromboz görülmez.**
- ☑ **Faktör XIII Eksikliği**



F XIII, fibrinin çapraz bağlanması ve stabilizasyonu dışında; yara iyileşmesi, doku onarımı ve gebeliğin devamlılığında da rol oynar.

- Göbeğin **geç düşmesi**, göbek düştükten sonra **uzun süre kanaması** ve **tekrarlayan spontan abortuslar** tipiktir.
- Çocuklarda GİS, intrakraniyal, intraartiküler kanama en sık klinik bulgudur.
- Hastalığın en belirgin özelliği, cerrahi veya travma sonrasında gecikmiş kanama olmasıdır.
- Kanama zamanı, PT ve aPTT **normaldir**; zira fibrin oluşumu bozulmaz, sonrasında stabilize edilemez.

Klinik Bilimler 174. soru  
Tusdata Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 096

### HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM (HUS)

- ☑ Genelde **pediatrik** yaş grubunda görülen bir hastalıktır.
- ☑ Sıklıkla **kanlı ishal** sonrası ortaya çıkar.
- ☑ **En sık** etken **Shiga toksin üreten E. coli**'dir. (**O157:H7 veya EHEC** olarak bilinir)
- ☑ **Bu toksin** özellikle **böbrek glomerül endoteline** bağlanır ve sonuçta trombosit tıkaçları gelişir.
- ☑ **HUS triadı:**
  - Mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA)
  - Trombositopeni
  - Akut böbrek hasarı (glomerüler)
- ☑ DİK'ten farkı; **koagülasyon faktörleri kullanılmaz**, sadece **trombositler tüketilir.**
  - **Trombositopeni** ve **kanama zamanında uzama** olur.
  - PT, aPTT, fibrinojen **normaldir**, D-dimer **hafif artar.**
  - MAHA nedeni ile intravasküler hemoliz bulguları ve **şistositler** görülür.
  - **Kreatinin yüksekliği, hematüri ve proteinüri** tespit edilir.
- ☑ Tedavisi **destek tedavisidir** ve gerekirse **diyaliz** yapılabilir.

### Atipik HÜS

- Klasik HÜS'ten **daha az** görülür ve etiyolojide kanlı ishal **rol oynamaz.**
- Kompleman sistemini regüle eden proteinlerde (**Faktör H-en sık**, CD46, Faktör I vb) genetik defekt sonucunda **alternatif kompleman yolağı** aşırı aktive olur.
- Bunun sonucunda **endotel hasarı** gelişir ve **mikrotrombüsler** oluşur.
- Klasik HÜS'ten farklı olarak klinik tabloya ekstrarenal bulgular, özellikle **nörolojik bulgular** eşlik eder.
- Atipik HÜS, trombositopenik trombositopenik purpura (TTP) ile ayırıcı tanıya girer. Bu ayırım **ADAMTS 13 aktivitesinin** ölçülmesi ile yapılır.
  - ✓ ADAMTS 13 aktivitesi < % 10 ise **TTP**, > % 10 ise **atipik HÜS** lehinedir.
- **Plazma infüzyonu** ve **plazmaferez** tedavileri aHÜS'te ilk tedavi seçeneğidir.
- Özellikle plazma tedavisine yanıtız veya bağımlı olgularda, **eculizumab (anti C5)** tedavisi aHÜS'te hızlı, etkili ve hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneğidir.



- ☑ **Siyalik asit** yapısındaki K1 antijeni, bulunduğu *Escherichia coli* kökenlerini fagositozdan korur. Gebelik, bu kökenlerin maternal intestinal, dolayısıyla da vajinal kolonizasyonunu artırır. K1 antijeni içeren kökenler, yenidoğanın bakteriyel menenjitlerinin en sık iki etkeninden birisidir. Diğeri ise, yine kapsülü siyalik asit yapısında olan *Streptococcus agalactiae*'dir.
- ☑ **İmmünite normal ise**, gastrointestinal sistem ve üriner sistem enfeksiyonları sadece virülen kökenlerce oluşturulur. Ancak, **immünitesi defektif kişilerde** gelişen respiratuvar sistem enfeksiyonları, fırsatçı niteliktedir. Bu tablodan sorumlu kökenlerin herhangi özel bir virülans faktörü yoktur, non-patojenlerdir. Nozokomiyal pnömonilere yol açarlar.

#### Klinik Bilimler 174. soru

Tusdata Mikrobiyoloji (Volkan Özgüven) Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 223

- **Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC):** Plazmit kontrolünde iki tür enterotoksin üretir. İnce bağırsak epitel hücrelerine tip-I fimbriaları ile sıkıca yapışır ve bu iki toksin etkinliği ile sulu ishal gelişimine neden olur. A-5B yapısındaki termolabil toksin (LT) bağırsak epitel hücrelerinde adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artışına yol açar. Stabil toksin (ST) ise guanilat siklaz aktivasyonu ile cGMP artışına, aşırı klor sekresyonuna ve sodyum geri emiliminin inhibisyonuna, sonuç olarak non-invazif, ateşsiz, sulu ishallerine neden olur (**Bk. EK BİLGİLER-2: Sık Karşılaşılan Klinik Tablolar, Akut Enfektif Gastroenteritler**). ETEC, **turist ishallerinin** en sık etkenidir (>%50). Tedavisinde **siprofloksasin** veya **rifaksimin** kullanılabilir.
- **Enteroinvazif *Escherichia coli* (EIEC):** Pek çok özellikleri açısından *Shigella* türlerine çok benzeyen bir kökenidir. H antijeni bulunmaz ve çoğunlukla laktöz negatiftir. Şigelloz gibi kanlı, mukuslu, yüksek ateşle seyreden (dizanteriform) kolitlere yol açar. Diğer *Escherichia coli* kökenlerinden ayırımı için **Sereny testi** (kobayda keratit oluşturma) kullanılır.
- **Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC; Verotoksijenik *Escherichia coli*, VTEC; *Shiga* Toksini Üreten *Escherichia coli*, STEC):** *Escherichia coli* O157:H7 kökenidir. Diğer *Escherichia coli* kökenlerinden, **sorbitolü fermente etmemesi** ile ayırt edilir. *Shigella dysenteriae* tarafından sentezlenen *Shiga* toksinine yapısal ve fonksiyonel olarak oldukça benzeyen toksinler üretir. Bu nedenle bu toksin, *Shiga*-like toksin olarak da anılır. Diğer isimleri; verositotoksin ve verotoksindir. İki alt birimi vardır: *Shiga*-like toksini 1 ve 2. *Shiga*-like toksini 1, *Shiga* toksininden sadece **bir amino asit farklılığı** gösterirken; *Shiga*-like toksini 2 diğerinden farklı bir yapıdadır.
- ☑ İyi pişirilmemiş hamburger gibi kıymadan hazırlanan et ürünlerinin yenmesi ile özellikle küçük çocukları etkileyen **hemorajik kolit** salgınlarına neden olur. **Ateşin çok yüksek olmamasıyla** diğer bakteriyel kolitlerden ayırt edilebilir.
- ☑ Kolitlerin %10'unda, **trombotik mikroanjyopati** ile özel bir tablo olan **hemolitik üremik sendrom (HÜS)** gelişir. HÜS tablosundan, **kana karışan verositotoksin** sorumludur. Bir bakteriyel invazyon söz konusu değildir. Dolayısıyla gelişen tablo da **"Stx nedenli HÜS"** olarak anılır.
- ☑ İnsan böbrek korteks ve medullasındaki glomerül ve arteriyol endotelinde, tübüler epitel hücrelerinde bol miktarda **verositotoksin reseptörü (globotriaosilseramid, Gb3)** bulunur. Toksin, hücredeki Gb3'e tutunarak içine girer ve protein sentezini durdurur. Mikrovasküler endotelde meydana gelen hasar sonucunda lumende trombosit ve fibrin birikir. Buna bağlı olarak **mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni** ve glomerüler kapillerlerdeki mikrotrombüsler nedeniyle oluşan mikrosirkülasyon bozukluğuna bağlı olarak da **böbrek yetmezliği** gelişir. Periferik yaymalarda çentikli, damla ya da miğfer şeklinde ya da parçalanmış eritrositler (**şistositler**) görülür.
- ☑ Fatalitesi %35 gibi yüksek düzeydedir ve özellikle küçük çocuklarda ve yaşlılarda en fazladır. Yaşayan olguların %15-40'ında renal sekel bırakır. Antibiyotik, özellikle de **ko-trimoksazol kullanımı**, bakteri kromozomundaki sessiz bakteriyofajların çoğalmasına ve toksin kodlamasına neden olur. Böylece hastalık ortaya çıkar. **Kontrendikedir.**