

Hemolitik üremik sendrom

Hemolytic uremic syndrome

Faruk Öktem¹, Ayça Esra Kuybulu²

¹Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 25.08.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 25.11.2010

ÖZET

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiyopatik anemi, trombositopeni ve çocuklarda en sık akut böbrek yetmezliği nedenlerinden biri olan ciddi bir hastalıktır. Enfeksiyonlar, genetik mutasyonlar, ilaçlar, sistemik hastalıklar gibi HÜS'e sebep olan birçok mekanizma tanımlanmıştır. Bu derlemede, hastalığın yeni sınıflandırılmasını, patogenezini, tanı yöntemlerini ve tedavi yaklaşımlarını sunacağız.

Anahtar kelimeler: Hemolitik üremik sendrom, çocuk, yeni yaklaşımlar

ABSTRACT

Haemolytic uremic syndrome (HUS) is a severe disease with microangiopathic anemia, thrombocytopenia and leading cause of acute renal failure in children. Several etiological factors causing to HUS have been identified, like infections, genetic mutations, drugs, systemic diseases. In this review, we present the new classification of the disease, detailed information about pathogenesis, diagnostic methods and therapeutic approaches.

Key words: Hemolytic uremic syndrome, child, new approaches

GİRİŞ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) akut böbrek yetmezliğinin çocuklarda en sık görülen nedenlerinden biridir. Klasik olarak, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği triadı ile karakterizedir. HÜS'te böbrek kapiller damarlarında koagülasyon aktive olur ve trombositler tüketilir fakat dolaşan koagülasyon faktörleri korunur.^{1,2}

Etyoloji ve sınıflandırma

Etyolojik nedenler ve ilişkili klinik tablolar göz önünde bulundurularak 2006 yılında "Avrupa HÜS Pediatrik Çalışma Grubu" tarafından yeni bir sınıflandırma yayınlanmıştır (Tablo 1).¹

1. Verositotoksin (Shiga benzeri toksin) ilişkili hemolitik üremik sendrom

Çocuklarda HÜS'ün en sık görülen nedenleri verositotoksin (Shiga benzeri toksin) üreten ve ishale yol açan bakteriyel enfeksiyonlardır. Bunlar içerisinde enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC), *Shigella*

dizanteria tip 1, daha nadir olarak da verositotoksin üreten *Citrobacter freundii* sayılabilir. *Escherichia coli* O157:H7 serotipi güçlü bir ekzotoksin (verositotoksin: VT) oluşturmaktadır. Bu toksinin *Shigella* dizanteri tip 1'in oluşturduğu Shiga toksine benzer olduğu anlaşılmıştır.³⁻⁵

İntimin adı verilen bir protein EHEC'in en önemli virulans faktörüdür. İntimin ile EHEC enterosite bağlanır ve hücreleri yıkıma uğratar. En önemlileri VT-1 ve VT-2 olan çeşitli ekzotoksinler üretirler. VT-2'nin farklı alt grupları vardır ve HÜS daha çok VT-2, VT-2c ve VTd üreten serotipler tarafından ortaya çıkarılmaktadır. Hemorajik kolit ve HÜS'e sebep olan serotiplerin VT-2'nin alt gruplarını, intimin ve hemolizini daha fazla ürettiği görülmüştür.³⁻⁶

Hemolitik üremik sendromlu olguların %43'ünün O157:H7 dışı *E.coli* serotipleri ile olduğu belirlenmiştir. En sık yaz ve sonbahar aylarında görülür. Shiga toksini üreten *E.coli* O103:H2 serotipine bağlı üriner sistem enfeksiyonu sonrası HÜS ortaya çıkabilmektedir.³⁻⁷

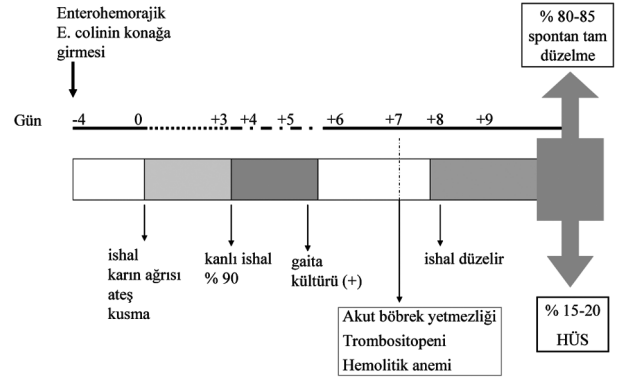
Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Faruk Öktem

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. AD, İstanbul, Türkiye Email: oktemfaruk@hotmail.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

Gelişmekte olan ülkelerde görülen çocukluk çağı HÜS olgularının %90 'nını EHEC oluşturmaktadır. Kontamine gıda alımından sonra ortalama 4 gün içinde (2-12 gün) ishal gelişir. İshal başlangıçlı HÜS olgularında prognoz, ishal başlangıçlı olmayanlara göre daha iyidir. EHEC'e bağlı HÜS en sık okul öncesi dönemde (1-5 yaş) görülür. Yetişkinlerde ve 6 aydan küçük olanlarda nadirdir. Klinik tablo ishali başlamasından sonraki 5-13 günler arasında (ortalama 7. gün) belirginleşir (Şekil 1).³⁻⁸ İshal sonrası hemolitik üremik sendrom tanımı tablo 2' de özetlenmiştir.

HÜS *Shigella* dizanteria enfeksiyonuna bağlı da gelişebilir. Daha ciddi bir dizanteri ve hipovolemi tablosu vardır, morbidite ve mortalite oranları

daha yüksektir. Yaş aralığı çok geniştir, ortalama görülme zamanı 3 yaşır.³⁻⁸



Şekil 1. Enterohemorajik *E. coli* enfeksiyonunun klinik seyri.

Tablo 1. Hemolitik üremik sendromun sınıflandırılması¹

1. BÖLÜM: Etiyolojisi bilinen

Enfeksiyon ilişkili

Shiga ve verositotoksin (Shiga benzeri toksin) oluşturan bakteriler: Enterohemorajik *Escherichia coli*, *Shigella* dizanteri tip 1, *Citrobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, nöraminidaz, T antijenine maruziyet

Kompleman sistemi ile ilgili bozukluklar (Faktör H, I)

Genetik

Edinsel, örneğin anti-faktör H antikor

von Willebrand faktörü yıkan metalloproteinaz (ADAMTS 13) eksikliği

ADAMTS 13'ün genetik bozukluğu

ADAMTS 13'ün edinsel eksikliği (otoimmün, ilaç ilişkili)

Kobalamin metabolizmasında bozukluk

Kinine bağlı

2. BÖLÜM: Etiyolojisi tam bilinmeyen, farklı klinik birliktelikler

İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV)

Maligniteler, iyonize radyasyon ve kanser kemoterapisi

Kalsinörin inhibitörleri ve Transplantasyon

Gebelik, HELLP sendromu, oral kontraseptif ilaç

Sistemik lupus eritematozis ve antifosfolipit antikor sendromu

Glomerülopatiler

Genetik, otozomal resesif, dominant (1. bölüm içinde yer almayan)

Sınıflandırılmayan

HELLP hemolitik anemi, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni; ADAMTS 13 pıhtılaşma faktör XIII b

Tablo 2. İshal sonrası hemolitik üremik sendrom tanımı: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi.⁸**Klinik Tanımlama**

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiyopatik hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve düşük trombosit sayımı ile karakterize akut başlangıçlı hastalıktır. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) aynı klinik ile karakterizedir fakat ek olarak santral sinir sistemi tutulumu ve ateş ile daha yavaş başlangıç görülür. HÜS olgularının büyük miktarı (fakat az sayıda TTP olgusu) akut gastrointestinal hastalık sonrası gelişir (genellikle ishal).

Tanıda laboratuvar kriterleri

Hastalık sürecinin bir evresinde aşağıdakilerin her ikisi de bulunur:

- Anemi (akut başlangıçlı), periferik yaymada mikroanjiopatik (örneğin: şistosit, ekinosit veya miğfer hücreleri) değişiklikler ile birlikte; ve
- Hematüri, proteinüri veya artmış serum kreatinin seviyesi (örneğin: 13 yaşından küçüklerde ≥ 1.0 mg/dL veya 13 yaşından büyüklerde ≥ 1.5 mg/dL veya bazal kreatinin değerinden $\geq 50\%$ artış) ile karakterize böbrek hasarı (akut başlangıçlı)

Not: düşük trombosit sayımı her zaman olmasa da genellikle hastalığın erken safhalarında görülür fakat daha sonra normale döner veya artar. Akut gastrointestinal olayın ilk 7 gününde trombosit sayımı $>150.000/\text{mm}^3$ ise diğer tanılar düşünülmelidir.

OLGU SINIFLAMASI**Olası**

- HÜS veya TTP tanısı konmuş akut hastalık, laboratuvar kriterlerini karşılarsa da önceki 3 haftada akut veya kanlı ishal yoksa veya,
- HÜS veya TTP tanısı konmuş akut hastalık, (a) akut veya kanlı ishalden sonraki ilk 3 haftada gelişmişse (b) mikroanjiopatik değişiklikler dışındaki laboratuvar kriterlerini karşılamışsa.

Kesin

Laboratuvar kriterlerini karşılamış ve ilk 3 haftada akut veya kanlı ishal atağı ile birlikte, HÜS veya TTP tanısı konmuş akut hastalık.

Uyarı

Bazı araştırmacılar, HÜS ve TTP'yi birbirinin devamı olan hastalıklar olarak kabul etmektedir. Bu nedenle santral sinir sistemi tutulumu ve ateş varlığında TTP tanısı konulamaz, ishal sonrası TTP düşünülen olgular HÜS kriterlerini karşılıyor demektir ve bu olgular aslında ishal + HÜS olarak tanımlanmalıdır.

2. Streptococcus pneumoniae enfeksiyonlarına bağlı HÜS

Streptococcus pneumoniae enfeksiyonlarından sonra HÜS gelişebilir. Pnömonokok aşılama ile invazif enfeksiyon sıklığı azalmasına rağmen HÜS sıklığındaki artış dikkat çekicidir. HÜS tipik olarak pnömokoka bağlı sepsis, ampiyem, subdural efüzyon veya menenjit gibi invazif enfeksiyonlardan yaklaşık 3 gün sonra gelişir. Pnömonokoka bağlı HÜS olgularında plazmada nöraminidaz aktivitesi görülür. Diğer HÜS formlarından farklı olarak direkt Coomb's testi pozitifdir. Relaps görülmez. Akut mortalite yaklaşık %25-50 dir.^{2,3,9,10}

3. Kompleman yolundaki defektlere bağlı gelişen HÜS

Daha az sıklıkta görülen, atipik seyirli ve hastalık başlangıcından 2 hafta öncesine kadar enfeksiyon

olmaksızın ortaya çıkan HÜS'ün önemli nedenlerinden biri kompleman düzensizliklerine bağlı gelişen klinik tablodur. Ailede benzer öyküler bulunabilir veya sporadik olarak görülür. Kompleman faktör H (FH), I ve membran kofaktör proteindeki (MCP, CD46) genetik mutasyonlar bu gruptaki kompleman ilişkili HÜS'e yol açarlar. Atipik HÜS nedenleri, MCP mutasyonu, von Willebrand faktör yıkan metalloproteaz (vWF-CP veya ADAMTS 13) aktivitesi yetmezliği, kompleman faktör I (FI) yetmezliği ve kompleman FH'ya karşı otoantikörlerdir.^{2,3,11-18}

Hemolitik üremik sendroma yol açan kompleman düzensizlikleri alternatif yol ile ilgilidir. FH alternatif kompleman yolunun en önemli düzenleyici proteindir. FH geni kromozom 1q32'deki kompleman aktivasyon düzenleyici kümesinde yer almaktadır. FH yokluğunda alternatif yolun spontan aktivasyonu, kompleman sisteminde C3 ve faktör B'nin harcanmasına neden olur ve plazma düzeyleri

azalır. Plazma C3 ve FH düzeyi normal olabilir. Homozigot ve birleşik heterozigotlarda HÜS hayatın erken dönemlerinde gelişebilir. HÜS 6 aydan küçük çocuklarda ortaya çıkmışsa, ailenin başka üyelerinde HÜS öyküsü varsa, açıklanamayan geçirilmiş anemi atakları, açık bir enfeksiyon veya ishal olmadan HÜS kliniği geliştirmesi ve C3 ve/veya FH düşüklüğü gibi bulgular saptanan olgular kompleman düzensizliklerine bağlı HÜS açısından dikkatle araştırılmalıdır.^{2,3,11-18}

Kompleman aktivasyonunu ayarlayan transmembran bir glikoprotein olan MCP hücre zarında yer alır, C3b ve C4b'yi parçalamada faktör I'nın kofaktörü olarak görev alır. MCP'nin 4 hücre dışı parçası vardır ve inhibitör aktiviteden sorumludur. Plazmada serbest olarak bulunmaz. Mutasyonları genellikle heterozigottur ve C3b'ye bağlanma bozuktur. FH'den farklı olarak MCP mutasyonu olan olgularda verici organın MCP ekspresyonu normal olduğu için transplantasyon sonrası tekrar daha azdır.¹¹⁻¹⁸

Kompleman düzensizliklerine bağlı atipik HÜS'ten şüphelenilen her hastada C3, C4, kompleman FH, B ve I seviyeleri kontrol edilmelidir. Kompleman FH'ye karşı gelişen otoantikolar ve komplemanlar ile ilgili genetik mutasyonlar da araştırılmalıdır.³

4. Von Willebrand faktörü parçalayan metalloproteaz (vWF-CP veya ADAMTS 13) eksikliğine bağlı gelişen HÜS

Kronik, tekrarlayıcı, ailevi ve ailevi olmayan HÜS/TTP olgularında vWF-CP'un ciddi eksikliği tanımlanmıştır. vWF-CP eksikliği genetik veya otoantikolarla bağlı olabilir. vWF-CP endotel ve trombositlerden salınan multimerik vWF'ü inaktive eder ve prokoagülan etki artar. vWF-CP veya ADAMTS 13 kromozom 9q34'te tanımlanmıştır ve ailevi tekrarlayan HÜS/TTP de bu gen içinde mutasyonlar mevcuttur. vWF-CP eksikliğine bağlı HÜS/TTP'de hemolitik anemi ve trombositopeni yenidoğan döneminde mevcuttur Erken tanı konulursa hastalık plazma değişimi veya taze donmuş plazma ile tedavi edilebilir. Koruyucu olarak her 2-4 haftada bir plazma infüzyonlarının verilmesi önerilmektedir.^{19,20}

5. Kobalamin metabolizma bozukluklarına bağlı HÜS

HÜS'ün nadir bir formu kalıtsal intraselüler kobalamin metabolizmasına bağlı olarak gelişmektedir.

Kobalamin metabolizma bozukluklarından en sık görüleni kobalamin C eksikliğidir. Klinik tablo başlangıç yaşına göre değişmektedir. En ciddi olanı hayatın ilk aylarında kliniği ortaya çıkan formudur. Büyüme geriliği, kusma, hipotoni, hidrosefali, konvulziyon, pansitopeni, hemoliz, hipogamaglobulinemi, asidoz, gastrik kanama, hipoproteinemi, ödem, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği görülür.^{21,22}

6. İlaçlar ve diğer hastalıklara bağlı gelişen HÜS

Kinin, mitomisin-C, 5-florourasil, doxorubusin, bleomisin ve sisplatin, oral kontraseptif, siklosporin ve takrolimus HÜS'e neden olan kemoteropetik ilaçlardır. Kanser tedavisinde kullanılan iyonize radyasyon HÜS'e neden olabilir. HÜS veya TTP sistemik lupus eritematozis veya antifosfolipid sendromlarında görülebilir.^{23,24} HIV ile enfekte hastalar da HÜS açısından risklidir.^{1-3,23,25}

PATOLOJİ

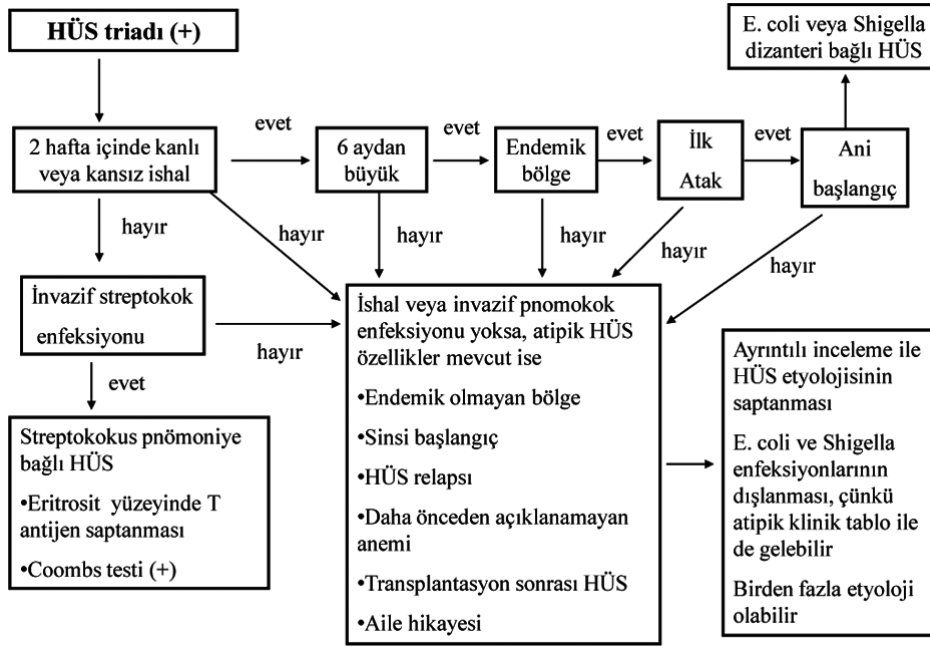
Glomerüllerdeki lezyonlar sıklıkla fokaldır. Kapiller lumen endotel şişmesi ve tıkaçıcı trombüsler ile daralır. Başlangıç glomerül değişiklikleri, kapiller duvarda kalınlaşma, kapiller lümende daralma, endotel hücrelerde şişme ve mezangiumda genişlemedir. Glomerüler lobulasyon görülebilir. Fibrin trombüsleri, glomerül kapillerlerinde ve arteriollerde bulunabilir ve kortikal nekroza neden olabilir. Ciddi derecede etkilenmiş glomerüllerde kısmi veya tam skleroz görülebilir. Nadiren kresentler olabilir. Tubulointerisyel tutulum görülebilir. İmmun floresan mikroskopide arteriollerde fibrin, fibronektin, IgM ve C3 depolanması görülebilir. Gastrointestinal sistemde lokal iskemiye bağlı ödem ve submukozal hemoraji görülür. Ağır olgularda submukozal ve intramural damarlarda oluşan trombüslere bağlı ülserasyon ve hemorajik mukozit gelişebilir. Daha geniş trombozlar, gastrointestinal sistemde perforasyonlara ve toksik dilatasyonlara yol açabilir.^{1-3, 26,27}

TANI VE AYIRICI TANI

Ani başlangıçlı akut böbrek yetmezliği olan bir çocukta HÜS düşünülmelidir. Tipik öykü, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları çoğu hastada tanıyı doğrular. Akut böbrek yetmezliği ile birlikte mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni bulgularının gösterilmesi ile tanı doğrulanır (Şekil 2). Mikroanjyopatik hemolitik anemi, periferik kanda

parçalanmış eritrositlerin (şistosit, ekinosit ve miğfer hücreler) bulunduğu Coomb's negatif anemidir. Hemoglobin değeri genellikle 5-9 g/dl arasındadır. Plazma laktat dehidrogenaz ve serbest hemoglobulin düzeyi yükselir, haptoglobulin azalır. Retikülosit düzeyi orta derecede artmıştır. Mikroanjiopatik hemolitik aneminin şiddeti ile klinik gidiş orantılı değildir. Mikroanjiopatik hemolitik anemi, renal kapiller mikrosirkulasyonda eritrositlerin geçişi esnasındaki mekanik hasara bağlıdır. Hematopoez

artar ve retikülositoz, makrositoz ve polikromazi görülür. Trombositopeni HÜS'ün her türünde %90 (20.000-100.000/ mm³) sıklıkla görülür, fakat geçici ve değişkendir. Protrombin, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyi normal, fibrin yıkım ürünleri artmış, faktör V ve VIII düzeyi normal veya artmış bulunur. Sadece *Streptococcus pneumoniae* veya *Shigella dizanteria* tip 1'e bağlı olanlar dışında yaygın intravasküler koagülasyon tablosu varsa HÜS tanısı dışlanabilir.^{1-4,28}



Şekil 2. Hemolitik üremik sendroma yol açan nedenler arasında klinik tabloya göre ayırıcı tanının yapılması.

Böbrek yetmezliği enfeksiyon sonrası gelişen HÜS'lerde sıklıkla ve tipik olarak oligoanüriktir. Böbrek bulguları, hafif böbrek yetersizliğinden diyaliz gerektiren akut böbrek yetersizliğine kadar değişir. Nonoligürik böbrek yetmezliği nadiren görülebilir. HÜS'de idrar bulguları hafiftir ve genellikle düşük derecede mikroskopik hematüri ve hafif proteinüri mevcuttur. HÜS ön tanılı hastada renal biyopsi nadiren gereklidir.^{1-4,28}

Sistemik lupus eritematozis, malign hipertansiyon, sepsis ve septik şok, bilateral renal ven trombozunu HÜS'den ayırtmak bazen zor olabilir.^{1-4,28} Verositotoksin ilişkili olmayan ve 15 gün öncesine kadar ishal öyküsü bulunmayan atipik seyirli HÜS olgularında kesin HÜS nedeni belirlenmesine yönelik ayrıntılı laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (Tablo 3).²⁹

Tablo 3. Atipik hemolitik üremik sendromda (HÜS) olası nedenlere yönelik yapılacak laboratuvar tetkikleri²⁹

Etyoloji	Laboratuvar tetkikleri
Verositotoksin + <i>E.coli</i>	Gaita kültürü, VT subtiplerinin belirlenmesi, koliform organizmanın serotiplemesi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Kan, plevral, serebrospinal sıvı kültürü, eritrositlerde T antijenin gösterilmesi, direk Coombs (+)
HIV, influenza A, citrobacter	Serolojik inceleme
Kompleman bozuklukları	Plazma C ₃ , C ₄ , faktör H ve faktör I düzeyi, Faktör H antikor, MCP sayısı, Faktör H gen mutasyonu, diğer gen mutasyon analizleri (Faktör I, B, MCP)
Von Willebrand faktörü yıkan metalloproteaz (ADAMTS 13) eksikliği	Akut fazda plazma vWF yıkan proteaz aktivitesi <%7 ise önemli. Anti-ADAMTS 13 antikor bakılır, remisyonda tekrar edilmelidir. Eğer persistan olarak düşük seviye devam ediyor ve inhibitör antikor yoksa hastada kalıtsal eksiklik olduğu düşünülür. Genetik test yapılabilir.
Kobalamin metabolizması	Plazma ve idrarda homosistein, metilmalonik asid düzeyi. Metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip C için mutasyon analizi
Gebelik, HELLP sendromu	Gebelik testi, karaciğer enzimi, HÜS veya TTP'si olan her genç kızda önce gebelik testi yapılmalıdır.
Diğer	Otoantikörler, antinükleer antikor, lupus antikoagulan, antifosfolipid antikor, trombosit antikorları, trombofili taraması, Eşlik edebilecek kronik hastalıklar açısından değerlendirme, İlaçlar; kinin, kalsinörin inhibitörleri, trombosit inhibitörleri, kanser kemoterapisi

HELLP hemolitik anemi, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni; ADAMTS 13 pıhtılaşma faktör XIII b; MCP membran kofaktör protein; TTP trombotik trombositopenik purpura

KOMPLİKASYONLAR

HÜS seyri sırasında ortaya çıkabilecek başlıca komplikasyonlar böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişir. Metabolik asidoz, hiperkalemi, hipervolem, pulmoner ödem, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve üremi en sık görülen renal komplikasyonlardır. Erken dönemde diyalize başlanması hayatı tehdit eden bu komplikasyonları azaltabilir. HÜS hastalarında başlıca diyaliz endikasyonları; beslenme desteği, ciddi hiperpotasemi, pulmoner ödem, aşırı volüm yüklenmesi, devam eden oligoanüri, kan üre azotunun >150 mg/dl, üremik bulguların varlığı ve tedaviye yanıtız metabolik asidoz olarak sayılabilir. HÜS seyri sırasında ağır anemi görülebilir. Aktif hemolitik süreçte Hb < 6 g/dl olduğunda eritrosit süspansiyonu vermek gerekir. Santral sinir sistemi bozuklukları, irritabilite, konvülsiyon, kortikal körlük ve komayı içerir. Gastrointestinal sisteme ait yaşamı tehdit eden komplikasyonlar arasında kolit, bağırsak perforasyonu, invajinasyon ve hepatit yer alır. Fokal pankreas nekrozu, glukoz intoleransı, insüline bağımlı diyabetes mellitus ve artmış lipaz seviyelerine neden olur. Perikardit, miyokardial fonksiyon bozukluğu ve aritmi kalp tutulumu olan hastalarda görülebilir. Cilt nekrozu, parotit, adrenal yetersizlik ve rabdomiyoliz gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir.^{1-5,28}

TEDAVİ

Tüm HÜS gruplarında klinik gidiş ve prognoz farklı olsa da benzer temel destek tedavileri uygulanır. Sıvı, elektrolit, asit-baz dengesinin yakın izlem ve tedavisi, hipertansiyonun kontrolü, beslenme desteğinin sağlanması ve erken dönemde diyalize başlanması son 10 yılda hastalığın mortalitesinin %40'lardan %10'un altına düşürmüştür. Hastanın volüm durumu, idrar çıkışı ve elektrolit değerlerine göre dinamik bir parenteral sıvı tedavisi yapılmalıdır. Hipotonik sıvı kullanımından kaçınılmalıdır. Sadece shigella dizanteri veya pnömokoksik bir enfeksiyon varsa antibiyotik tedavisi verilmelidir.^{2,3,5,28}

Kompleman ilişkili atipik HÜS olgularında total plazma değişim tedavisi ön planda önerilmektedir. Tipik HÜS olgularında ise plazma değişimi veya infüzyonunun faydası yoktur. *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu HÜS'de plazma değişimi veya taze donmuş plazma hastalığı alevlendirebilir.^{2,3,5,28}

Periton diyalizi sıvı elektrolit bozukluklarını kontrol eder, normal intravasküler hacmin korunmasını sağlar ve agresif beslenme desteğinin yapılmasına olanak sağlar. Çocukların ortalama %60'ı diyaliz ihtiyacı duyar.^{2,3,5,28}

Enfeksiyon ilişkili HÜS'e bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal transplantasyon önerilmektedir ve relaps riski düşüktür. Kompleman ilişkili HÜS'te transplantasyon sonrası rekürrens oranı %80'dir. Kompleman FH mutasyonlarına bağlı görülen ailevi HÜS olgularında kombine karaciğer ve böbrek transplantasyonu tedavi seçeneği olabilir. MCP disfonksiyonua bağlı gelişen HÜS olgularında transplantasyon sonrası rekürrens riski düşüktür.^{2,3,5,28,29}

Prognoz

İshal ilişkili HÜS olgularında, son yıllarda akut böbrek yetmezliğinin yoğun tedavisi ile birlikte hastaların %90-95'inden fazlası akut dönemi atlatır. İyi bir destek tedavisi ile mortalite < %5'in altındadır (Shigella dizanteria tip 1'e bağlı olan hariç). Son dönem böbrek yetersizliği veya ölüm, Tipik HÜS olgularının yaklaşık %12'sinde görülür. Hipertansiyon, proteinüri veya düşük glomerüler filtrasyon hızı (<80 ml/dak/1.73 m²) hastaların %20'inde ortaya çıkar. Hastaların %75'i başlangıçtan 5 yıla kadarki süreçte tam olarak iyileşmektedir. Relaps oldukça nadirdir.^{2,3,28,29}

KAYNAKLAR

- Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. European Paediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70(3):423-31.
- Davis ID, Avner ED. Hemolytic uremic syndrome. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18. edn. Saunders, An Imprint of Elsevier 2007:2181-3.
- Johnson S, Taylor CM. Hemolytic Uremic Syndrome. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th edn. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009:1155-81.
- Palermo MS, Exeni RA, Fernández GC. Hemolytic uremic syndrome: pathogenesis and update of interventions. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(6):697-707.
- Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008;23(10):1749-60.
- Blackall DP, Marques MB. Hemolytic uremic syndrome revisited: Shiga toxin, factor H, and fibrin generation. *Am J Clin Pathol* 2004;121(Suppl):81-8.
- Tarr PI. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: distinct mechanisms of pathogenesis. *Kidney Int Suppl* 2009;112(1):29-32.
- Centers for Disease Control and Prevention (last update day: 26 July 2007) Hemolytic Uremic Syndrome, Post-diarrheal (HUS) <http://www.cdc.gov/ncepi/od/ai/casedef/hemolyticcurrent.htm>, son ulaşım tarihi: 23 Ağustos 2010
- Brandt J, Wong C, Mihm S, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2002;110(2):371-6.
- Lee CF, Liu SC, Lue KH, Chen JP, Sheu JN. Pneumococcal pneumonia with empyema and hemolytic uremic syndrome in children: report of three cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(4):348-52.
- Skerka C, Józsi M, Zipfel PF, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V. Autoantibodies in haemolytic uraemic syndrome (HUS). *Thromb Haemost* 2009;101(2):227-32.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(17):1676-87.
- Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *Br J Haematol* 2008;143(3):336-48.
- Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23(11):1957-72.
- Kavanagh D, Goodship TH. Update on evaluating complement in hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(6):565-71.
- Jokiranta TS, Zipfel PF, Fremeaux-Bacchi V, Taylor CM, Goodship TJ, Noris M. Where next with atypical hemolytic uremic syndrome? *Mol Immunol*. 2007;44(16):3889-900.
- Kavanagh D, Richards A, Fremeaux-Bacchi V, Noris M, Goodship T, Remuzzi G, Atkinson JP. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):591-6.
- Berkel AI. Atipik hemolitik üremik sendrom: patogenezi ve tedavi ile ilgili son gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49(4):322-32.
- Furlan M. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1(2):243-55.
- George JN. ADAMTS13, thrombotic thrombocytopenic purpura, and hemolytic uremic syndrome. *Curr Hematol Rep* 2005;4(3):167-9.
- Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, et al. European Study Group for Haemolytic Uraemic Syndromes and Related Disorders. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(2):113-20.
- Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2097-103.
- Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a concise review. *Ther Apher Dial* 2004;8(2):102-11.
- Wu CY, Su YT, Wang JS, Chiou YH. Childhood hemolytic uremic syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(12):1006-10.
- Gomes AM, Ventura A, Almeida C, et al. Hemolytic uremic syndrome as a primary manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. *Clin Nephrol* 2009;71(5):563-6.
- Lowe EJ, Werner EJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in children and adolescents. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:717-30.
- George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney Int Suppl* 2009;112:8-10.
- Kiessling SG, Bernard P. Hemolytic Uremic Syndrome. In: Kiesling SG, Somers GJ, eds. *Pediatric Nephrology in the ICU*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009:219-30
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687-96.