

Diyare ilişkili hemolitik üremik sendromlu çocuk hastalarımız; bölgesel sıklık artışı ve klinik sonuçları

The pediatric patients with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome; increase of regional frequency and clinical outcomes

İlknur Girişgen, Selçuk Yüksel

Gönderilme tarihi:03.08.2019

Kabul tarihi:22.08.2019

Özet

Amaç: Hemolitik üremik sendrom (HÜS), akut böbrek hasarı, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni üçlüsü ile karakterize bir tablodur. Şigatoksin üreten Escherichia coli (STEC) çocukluk çağındaki HÜS'ün en sık sebebidir. Yerel STEC gastroenterit salgınları, STEC ile ilişkili HÜS sıklığının artmasına neden olur. STEC ile ilişkili HÜS'ün sıklığının 2018'de arttığını gözlemledik. Bu çalışmanın amacı, HÜS'lü hastaların klinik özellikleri, tedavilerini sunmak ve diğer HÜS salgınları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde 2018 yılında ishal ile ilişkili hemolitik üremik sendrom tanısı alan 10 çocuğun verilerini geriye dönük olarak inceledik. Hastaların demografik bilgileri, ilk başvuru bulguları ve laboratuvar incelemeleri, son değerlendirme ve laboratuvar bulguları kayıt edildi.

Bulgular: Hastaların median yaş değeri 17 (10-108) ay olup dördü kız, altısı erkekti. Hastaların geliş zamanı mevsimsel özellik göstermiyordu. Altı hastada iyi pişirilmemiş et yeme şüphesi var idi. Beş hastada şigatoksin ya da verotoksin üreten E. Coli saptandı. Altı hastada diyaliz ihtiyacı oldu. Dört hastaya nörolojik tutulum ve şiddetli HÜS bulguları nedeniyle eculizumab tedavisi uygulandı. On hastanın yedisi tam olarak iyileşti, üç tanesi proteinüri nedeni ile ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü tedavisi almaktadır.

Sonuç: Çalışmamızda toplam 10 ishal ilişkili HÜS'lü hasta başarı ile tedavi edilmiştir. Erken renal replasman tedavisinin hastalığın prognozunda etkili olduğunu düşünmekteyiz. İlk başvuruda şiddetli anüri gelişen hastalarda dirençli proteinürinin komplikasyon olarak gelişebileceğini gözlemledik. Ek olarak nörolojik tutulumu olan ve seçilmiş şiddetli HÜS bulguları olan diyare ilişkili HÜS vakalarında eculizumab başarılı bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hemolitik üremik sendrom, çocuk.

Girişgen İ, Yüksel S. Diyare ilişkili hemolitik üremik sendromlu çocuk hastalarımız; bölgesel sıklık artışı ve klinik sonuçları. Pam Tıp Derg 2019;12:485-495.

Abstract

Purpose: The hemolytic uremic syndrome is characterized by the triad of acute kidney injury, microangiopathic hemolytic anemia, and thrombocytopenia. Shiga toxin producing E. Coli (STEC) the most common cause of hemolytic uremic syndrome in children. The local outbreak of STEC gastroenteritis results in an increased frequency of STEC related HUS. We observed that the frequency of STEC related HUS increased in 2018. The aim of this study is to present the clinical features and treatment of the patients with HUS and compare with that of other HUS outbreaks.

Materials and methods: We investigated retrospectively the data of 10 children diagnosed with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome in 2018 in our clinic. Demographic data, first admission findings and laboratory examinations, final evaluation and laboratory findings of the patients were recorded.

Results: The median age of patients was 17 (10-108) months and four were girls, six were boys. The time of admission the patients was not seasonal. Six patients were suspected of eating the meat which was not cooked enough. It was determined shiga toxin or verotoxin producing E. Coli in five patients. Six patients required dialysis. Eculizumab was used in four cases because of neurological complications and severe HUS symptoms. Seven out of ten patients have fully recovered, and three have been receiving ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors for proteinuria.

Conclusion: In our study, 10 patients with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome were treated successfully. We think that early renal replacement therapy is effective in the prognosis of the disease. We observed that persistent proteinuria may develop as a complication in patients who suffered from anuria as complaint in first admission. In addition, eculizumab may be a successful option in patients with neurological involvement and selected severe HUS symptoms.

Key Words: Hemolytic uremic syndrome, children.

İlknur Girişgen, Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: igirisgen78@hotmail.com Orcid no: 0000-0003-2617-4466

Selçuk Yüksel, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: selcukyuksel.nephrology@gmail.com (orcid.org/0000-0001-9415-1640) (Sorumlu yazar)

Girişgen İ, Yüksel S. The pediatric patients with diarrhea associated hemolytic uremic syndrome; increase of regional frequency and clinical outcomes. Pam Med J 2019;12:485-495.

Giriş

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, akut böbrek hasarı ile karakterize bir tablodur [1]. Hemolitik üremik sendrom, şigatoksin (shigatoxin) üreten *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumonia* gibi enfeksiyonlar, ilaçlar, malign hipertansiyon, malign hastalıklar, gebelik ve kompleman sisteminin disregülasyonu gibi çok farklı nedenlerle ortaya çıkabilen bir sendromdur. Bununla birlikte çocukluk çağında ortaya çıkan en sık tipi şigatoksin üreten *Escherichia coli* (STEC) diyaresi sonrası gelişen tipik HÜS'tür. Genelde yaz ve sonbahar aylarında bölgesel epidemiler yaptığı gözlenmektedir. Almanya'da 2011 yılında daha çok erişkinlerde görülen STEC'e bağlı HÜS salgını sırasında ülkemizde de aynı yıl çocuklarda HÜS epidemisi görülmüştür [2, 3]. Özellikle bu epidemiler sonrasında HÜS farkındalığı artmış, erken tanı ve uygun tedavi ile mortalite azalmıştır. Ancak yine de böbrekle ilgili hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek hasarı gibi kalıcı etkileri olabilmektedir.

Benzer şekilde 2018 yılında da merkezimize bağlı bölgede HÜS sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmamızda ishal sonrası HÜS gelişen, etyolojisinde STEC düşünülen hastaların sonuçları geriye dönük olarak taranmış ve diğer epidemilerle karşılaştırılmış, klinik deneyimlerimiz ile birlikte tartışılmıştır.

Gereç ve yöntem

Kliniğimizde 2018 yılında bir yıl içinde toplam 10 hasta ishal sonrası gelişen HÜS tanısı ile tedavi edildi. Hastaların dosyaları sistemden geriye dönük olarak tarandı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, öykülerinde geliş şikayetleri, kanlı diyare varlığı, diyare başlangıcı ile HÜS tanısı arasında geçen süre, öncesinde antibiyotik kullanıp kullanmadıkları, aynı zamanda ailede benzer hastalık olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların başvuruda, taburcu olduğu dönem ve 3 ay sonraki tam kan sayımı, periferik yayması, haptoglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH), serum üre, kreatinin, elektrolitleri, kompleman düzeyleri, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, D-dimer, coombs testleri,

idrara tetkiki, idrarda protein, başvuru sırasında kan ve dışkı kültürleri, gaytadan PCR ile şigatoksin bakıldı.

İshale bağlı HÜS tanısı; gastroenterit sonrası mikroanjiopatik hemolitik anemi (hemoglobin<9g/dl, retikülositoz, periferik yaymada şistositler), trombositopeni (trombosit sayısı<150000/µL), böbrek fonksiyonlarında bozulma (glomeruler filtrasyon hızında azalma, anormal sediment bulguları, proteinüri veya hematüri) ile konuldu [3].

Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) Schwartz formülü ile boyXk/plazma kreatinin formülüne göre hesaplandı (k sabiti olarak preterm infant:0,33 term infant:0,45 çocuk-adölesan kız:0,55 adölesan erkek:0,7 değerleri kullanıldı) [4]. Hipertansiyon yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik ve/veya diastolik kan basıncının 95 persentilin üzerinde olması olarak tanımlandı [5]. Oligüri idrar çıkışının 0,5cc/kg/saat altında olması olarak kabul edildi [6]. Proteinüri spot idrar protein/kreatinin değerinin 0,2'nin üzerinde olması subnefrotik, 2'nin üzerinde olması nefrotik düzeyde proteinüri olarak değerlendirildi [3].

Hastaların oligüri süreleri, diyaliz tedavisi verilip verilmediği, diyaliz tedavi süresi, ekulizumab tedavisi verilip verilmediği ve ekstrarenal semptomları kaydedildi.

Çalışmanın etik kurul onayı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı: 60116787-020/54431, Tarih:08.08.2019).

Bulgular

Hastaların median yaş değeri 17 (10-108) ay olup dördü kız, altısı erkek cinsiyetten oluşmakta idi. Hastaların dördü Denizli'den, ikisi Afyon'dan diğerleri, Manisa, Isparta, Kütahya ve Muğla'dan başvuran hastalardı. Üç hasta kış, üç hasta ilkbahar, üç hasta yaz mevsiminde kabul edilmiştir.

Tüm hastaların ishali olup dokuzunda kanlı ishal mevcuttu. İshal başlangıcı ile hemolitik üremik sendrom bulgularının ortaya çıkması için geçen süre ortalama 4 gündü. Hastaların sekiz tanesi dış merkezden antibiyotik kullanarak

gelmişti. Ekstrarenal tutulum olarak iki hastada konvulziyon geçirme; bir tanesi nöbet sonrası entübe edilerek gönderilmişti, iki hastada rektal prolapsus mevcuttu. Beş hastada anüri, dört hastada oligüri saptandı (Tablo 1).

Tüm hastaların anemi, trombositopeni, yaymalarında şistosit, retikülositoz, LDH yüksekliği, haptoglobulin düşüklüğü, D-dimer yüksekliği mevcuttu (Tablo 2). Tüm hastaların ilk elde edilen idrar tetkiklerinde, idrarda hematüri ve nefrotik düzeyde proteinürileri olduğu görüldü. Hastaların ikisinde C3 düzeyleri yaşına göre düşük saptandı. Sekiz hastadan dışkı kültür ve PCR ile şigatoksin bakıldı, 5 hastada şigatoksin ya da verotoksin üreten *E.Coli* saptandı (Tablo 3).

Altı hastaya renal replasman tedavisi olarak birine hemodiyaliz, birine hemodiyafiltrasyon dördüne periton diyalizi yapıldı. Dört hastaya ekulizumab tedavisi uygulandı (Tablo 4). Beş hastaya hipertansiyon nedeni ile antihipertansif tedavi verildi.

Taburcu edildiğinde ve takipte tüm hastaların GFR'leri normale dönmüştü. Beş hasta proteinüri nedeni ile ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü verilerek taburcu edildi. Üç ay sonundaki değerlendirmede 3 hastanın mikroalbuminürisi sürmesi nedeni ile ADE inhibitörü tedavisi halen devam edilmektedir.

Tartışma

Bu çalışmada 2018 yılında ishal sonrası gelişen bir kısmında STEC pozitifliği saptadığımız 10 hastanın verilerini sunmayı amaçladık. Hastalarımızda uygun destek, erken diyaliz ve gerektiğinde ekulizumab tedavisi ile tam sağkalım sağladık. Hastalarımızın sonuçlarını 2011 yılında Almanya'daki ve ülkemizdeki HÜS epidemisi sonuçları ile karşılaştırdığımızda STEC ilişkili HÜS vakalarımızın erken müdahale ile iyi seyirli olduğunu gözlemledik.

Ülkemizde farklı yıllarda yapılan 2 ayrı çalışmadan elde edilen verilerde, 2000 yılında bölgesel bir yayında akut böbrek hasarlı olguların %2'sinin nedenini HÜS oluştururken, 2010 yılında akut böbrek hasarı çalışma grubunun topladığı ülke çapındaki verilere göre olguların %4'ünün (18/472) nedeninin HÜS olduğu bildirilmiştir [7, 8]. İkibinonbir Almanya salgınından sonra aynı yıl ülkemizde özellikle Marmara bölgesinde olmak üzere HÜS olgularında artışlar saptanmıştır [3].

Çocukluk çağı HÜS'lerinin çoğunluğu STEC ilişkili HÜS'tür. STEC'in HÜS'e yol açan en sık serotipi O157:H7 olup (%43) 2011 yılında Almanya'da görülen epidemide ise serotip O104:H4'ün neden olduğu saptanmıştır [2]. Aynı yıl ülkemizde olan epidemide ise 4 hastada O104:H4 serotipi saptanmıştır. Almanya'daki salgında toplam 3222 STEC diyareli vaka olup 810 tanesinde HÜS gelişmiş, bu vakalar erişkin ve çoğunluğu kadın cinsiyetinde olup ilkbahar mevsiminde başvurmuşlardır [2]. Ülkemizdeki salgın sonrası toplam 18 merkezden elde edilen verilere göre tümü çocuk 70 ishale bağlı HÜS olgularının verileri paylaşılmıştır [3]. Bu çalışmada vakaların çoğunluğu İstanbul, Sakarya ve Kocaeli'nden gelen ve yaz aylarında başvuran hastalardı. Çalışmamızda hastaların geliş zamanı mevsimsel özellik göstermemekteydi. Sığır, koyun gibi hayvanlar STEC için ana rezervuardır ve insana hayvan dışkısı bulaşan yiyeceklerin tüketimi ile, doğrudan dokunma ile yine insandan insana da fekal oral yolla bulaşır. Ayrıca özellikle pastörize olmamış et ve iyi yıkanmamış sebze, meyvelerden bulaşabilmektedir. Almanya'daki salgında neden iyi yıkanmamış sebzeler olarak tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızın da 6 tanesinin az pişmiş, işlem görmüş salam, sucuk, sosis, hamburger gibi et ürünleri yeme şüphesi mevcuttu.

Tablo 1. Hastaların başvuru anındaki klinik ve demografik özellikleri.

Hasta numarası	Yaş	Cinsiyet	Şehir	Başvuru Tarihi	Geliş şikayet	Ishal ile HÜS tanısı arasında geçen süre	Başvuru öncesi antibiyotik kullanımı	Ek bulgu	Anüri	Hipertansiyon
1	19 ay	K	Manisa	01.01.2018	Ishal (kanlı) Nöbet geçirme Bilinç kapanıklığı	5 gün	+	Konvulziyon Kardiyak arrest	8 gün	+
2	14 ay	K	Denizli	27.07.2018	Ishal (kanlı)	4 gün	-	-	-	-
3	24 ay	E	Denizli	19.05.2018	Ishal (kanlı) İdrar çıkışında azalma Kanlı idrar yapma	5 gün	+	-	-	+
4	16 ay	K	Afyon	29.05.2018	Ishal (kanlı)	2 gün	+	Rektal Prolapsus	3 gün	+
5	10 ay	K	Afyon	30.05.2018	Ishal (kanlı)	7 gün	+	-	-	-
6	15 ay	K	Isparta	07.06.2018	Ishal (kansız)	3 gün	+	Konvulziyon geçirme Rektal prolapses	8 gün	-
7	24 ay	E	Muğla	12.06.2018	Ishal (kanlı)	4 gün	+	-	3 gün	-
8	7,5 yaş	E	Kütahya	08.09.2018	Ishal (kanlı) Bilinç bulanıklığı	4 gün	+	-	-	+
9	9 yaş	E	Denizli	16.01.2019	Ishal (kanlı) Bilinç bulanıklığı	4 gün	+	-	-	-
10	12 ay	K	Denizli	29.01.2019	Ishal (kanlı) Vücutta şişlik İdrar yapamama	5 gün	-	-	5 gün	+

Tablo 2. Hastaların klinik izleminde hematolojik parametreleri ve böbrek fonksiyon testlerinin değişimleri.

Hasta numarası	Zaman	Hb (g/dl)	Trombosit sayısı (µL)	LDH (U/L)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	GFR	İdrar protein/ Kreatinin (mg/ mg)	Proteinüri (strip)	Hematüri (strip)
1	Tanı	5,6	82000	1519	117	3,87	12	3,9	+++	+++
	Taburcu	9,8	271000	298	54	0,64	74	0,3	++	-
	Takip	13	345000	289	46	0,47	101	0,2	+	-
2	Tanı	6,3	22000	1777	62	0,91	44	2,1	+++	+++
	Taburcu	9,9	395000	514	26	0,22	140	1	+	-
	Takip	11,2	297000	308	15	0,23	140	0,4	-	-
3	Tanı	4,1	52000	3349	188	4,3	13	7,8	+++	+++
	Taburcu	8,7	281000	871	44	0,37	141	2,7	++	+++
	Takip	11,2	209000	231	30	0,35	140	0,19	-	-
4	Tanı	4,6	35000	1519	127	3,26	10	40	+++	+++
	Taburcu	8,6	30000	422	26	0,22	140	2	++	-
	Takip	10,8	36400	264	20	0,24	140	1	+	-
5	Tanı	5,8	60000	1061	45	0,37	91	8,5	+++	+++
	Taburcu	9,1	142000	399	21	0,21	130	1,5	++	+++
	Takip	11,9	193000	235	26	0,32	105	0,25	Eser	-
6	Tanı	6,2	61000	2071	153	4,6	10	2,7	+++	+++
	Taburcu	9	180000	431	64	0,6	68	1,4	Eser	-
	Takip	11,7	306000	281	23	0,46	101	0,3	-	-
7	Tanı	5,5	90000	1962	127	2,47	19	4	+++	+++
	Taburcu	8,3	448000	537	42	0,68	68	2	+	-
	Takip	10,2	402000	285	26	0,35	133	0,5	-	-
8	Tanı	4,4	20000	2006	138	5,95	11	27	+++	+++
	Taburcu	8,5	341000	277	35	0,8	86	1,7	+++	-
	Takip	12,8	261000	190	27	0,44	152	0,2	-	-
9	Tanı	6,9	27000	1904	148	3,8	21	4	+++	+++
	Taburcu	9,3	311000	323	26	0,54	142	0,38	Eser	-
	Takip	13,7	294000	258	37	0,6	130	0,14	-	-
10	Tanı	6,5	79000	2209	94	4,1	10	5,8	+++	+++
	Taburcu	9,4	213000	560	43	0,48	87	5,9	+++	-
	Takip	11,5	250000	227	33	0,47	110	1,6	+	-

Tablo 3. Hastaların başvurudaki diğer laboratuvar verileri.

Hasta numarası	Haptoglobulin (mg/dl)	C3 (73-195 mg/dl)*	C4 (12-40 mg/dl)*	D-dimer (ng/ml)	ADAMTS-13 (%)	Enterohemorajik E. Coli
1	5,3	62	17	3229	50,8	-
2	3,6	114	20	2112	80	-
3	3	78	16	5378	74	-
4	3,9	95	21	1933	52,3	-
5	0,9	114	13	881	87	Shiga like toksin
6	2,6	80	15	9770	Bakılamadı	Shiga like toksin
7	4,8	103	15	2009	Bakılamadı	Verotoksin
8	6,3	107	14	4019	51,8	Shiga like toksin
9	5,8	110	13	3465	Bakılamadı	Shiga like toksin
10	8	49	4	2561	54,6	-

C3: Kompleman 3 C4: Kompleman 4

*C3 ve C4'ün 1-9 yaş arası çocuklardaki en düşük ve en yüksek referans değerleri.

Tablo 4. Hastaların tedavi, hastanede yatış süreleri ve son durumları.

Hasta numarası	Renal replasman tedavisi	Renal replasman tedavi süresi	Renal replasman tedavisi/günü/doz	Eculizumab tedavisi/günü/doz	Eritrosit transfüzyonu	Yatış süresi	Antihipertansif tedavi	Son durum
1	PD	17 gün	+/2.9.16.gün/3 doz		+	41 gün	+	Proteinüri
2	-	-	-		+	14 gün	-	Tam iyileşme
3	-	-	+/2.gün/1 doz		+	11 gün	+	Tam iyileşme
4	HDF	3 gün	+/2.gün/1 doz		+	16 gün	+	Proteinüri
5	-	-	-		+	8 gün	-	Proteinüri
6	PD	12 gün	-		+	18 gün	-	Tam iyileşme
7	PD	11 gün	-		+	16 gün	-	Tam iyileşme
8	HD	10 seans	+/6.gün/1 doz		+	30 gün	+	Tam iyileşme
9	-	-	-		+	19 gün	-	Tam iyileşme
10	PD	11 gün	-		+	21 gün	+	Proteinüri

PD: Periton diyalizi
HD: Hemodiyaliz

STEC vücuda alındıktan ortalama 4 gün sonra kanlı ishal gelişmekte, kanlı ishalden 7 gün sonra da hemolitik üremik sendrom bulguları ortaya çıkabilmektedir. Erişkinde diyare ile HÜS ortaya çıkması arasında prodromal dönem olmayıp ishal ile HÜS bulgularının aynı anda ortaya çıktığı bilinmektedir [2]. Bizim olgularımızda HÜS bulgularının ortaya çıkışı ise ishalden ortalama 4 gün sonraydı. STEC'e bağlı ishalden antitotiliter ajanlar ve antibiyotik kullanımının bakteriyel lizis ve şigatoksin salınımını arttırdığından HÜS riskini arttırabildiği ve progresyona yol açtığı bilinmektedir [9, 10] Hastalarımızın 9 tanesi dış merkezden antibiyotik ve antitotiliter ajan başlanarak gönderilmişti.

Hemolitik üremik sendrom genellikle 1-5 yaş arası çocuklarda görülür. Hastalarımızın da sekiz tanesi 5 yaş altı çocuklardan oluşmakta idi. Ancak Almanya'daki salgında olduğu gibi erişkin olgularda da görülmekte ve erişkinlerde daha komplikasyonlu seyretmektedir [2]. Tipik HÜS vakaları salgınlar halinde çıktığı gibi sporadik olarak ta görülebilirler. Hastalarımızın 6 tanesi aynı iki ay içinde başvurmuştu, ancak geldikleri şehirler farklı idi. Bu dönemde Sağlık Müdürlüğü bulaşıcı hastalıklar şubesine sürveyans çalışması için bildirim yapılmış ve birlikte mücadele programı planlanmıştır.

Şigatoksin ya da verotoksin enterositlere ve oradan dolaşıma geçtikten sonra şigatoksin reseptörlerine bağlanır (Gb3 reseptör). Bu reseptörler özellikle çocuklarda ve böbrekte fazla bulunur [9]. Shiga toksin reseptörlere bağlandıktan sonra sistemik toksinemi, mikroanjyopatik hemolitik anemi, endotel hasarı, lokal tromboza, alternatif kompleman yol aktivasyonuna ve enflamatuar yanıtı neden olur. Böylece hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek hasarına bağlı laboratuvar bulguları ortaya çıkar [9].

Hemolitik anemi; non immün, coombs-, retikülositoz, LDH yüksekliği, haptoglobulin düşüklüğü, periferik yaymada şistositlerin eşlik ettiği bir anemidir [11]. Hemoglobin 6gr/dl altına düştüğünde eritrosit transfüzyonu önerilmektedir [11]. Ülkemizdeki HÜS epidemisi sırasında ortalama hemoglobin (hb) düzeyi 6,65gr/dl olarak bildirilmişken, bizdeki ortalama hb düzeyi 5,59±0,9gr/dl saptandı. Tüm hastalarımıza eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olması nedeni ile eritrosit verilmiştir. Hemolitik

üremik sendromda trombositopeni tedavisinde trombosittransfüzyonunun, yeni tromboz oluşma riski nedeni ile özel durumlar dışında (cerrahi girişim, biyopsi gerekliliği) yeri yoktur [10]. Ülkemizdeki HÜS salgını verilerinde en düşük trombosit sayısı ortalaması 56000/μL olarak bildirilmişken bizim çalışmamızda 52000/μL idi. Hematoloji parametreleri ile HÜS dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile karışabilir. Ancak HÜS'te özellikle glomeruler kapiller ve arteriollerinde lokal koagülasyon aktivasyonu, trombosit agregasyonu ve tüketimi olup protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) normaldir. Hastalarımızın PT, PTT normal, D-dimer değerleri artmış idi. Bu bulgunun DİK ayırıcı tanısı için çok önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Şigatoksinin affinite gösterdiği Gb3 reseptörleri ile başlayan süreçte damar lümeninde trombüs oluşumu ve böbrek perfüzyonunun bozulması hematüri, proteinüri, hipertansiyon, akut böbrek hasarı geliştirmektedir. Böbrek yetmezliği genellikle oligoanürik böbrek yetmezliği şeklindedir. Hastalarda mortalite yaklaşık %5, son dönem böbrek hasarı gelişme oranı %10, hipertansiyon, proteinüri gibi komplikasyonlar ise %20-30 oranında görülür [11, 12]. Almanya'daki salgında 39 hasta (%3,3) Türkiye'deki HÜS salgınında 3 hasta (%4) kaybedilmiştir. Hemolitik üremik sendrom tedavisinde ilk basamak sıvı-elektrolit dengesi takibi yapılmasıdır. Hipertansiyon, volüm yükü, hiperkalemi, metabolik asidoz gibi komplikasyonlar tedavi edilmeli, medikal tedaviye rağmen düzelmeyen volüm yükü, elektrolit bozukluğu, üremi gibi durumlarda diyaliz yapılmalıdır. Ülkemizdeki epidemide böbrek hasarı değerlendirildiğinde 10 hastada oligüri olup hastaların %72'sine diyaliz tedavisi uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda da 10 hastanın 6'sında diyaliz gereksinimi olmuştur. Erken diyalize başlanmasının böbrek sağkalım oranında artışa neden olduğu bilinmektedir [11, 13]. Çalışmamızda diyaliz başlanan hastaların diyalizi genellikle ilk değerlendirme sonrası 24-48. saatlerde başlanmıştır. Diyaliz türü merkezin deneyimi ve teknik donanımına bağlı değişmektedir, hemodiyaliz ya da periton diyalizinin birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir, ancak çocukların yaşları genellikle küçük olduğu için periton diyalizi daha sık tercih edilmektedir. Bizim hastalarımızdan diyaliz yapılan 6 hastanın dördüne periton diyalizi, birine hemodiyaliz,

birine hemodiyafiltrasyon yapılmıştır. Tüm diyaliz yapılan hastalarımızın GFR'leri taburcu edildiğinde normal sınırlarda idi. Bunun sebebinin renal replasman tedavisinin hastalara çok erken başlanması ile ilgili olabilir.

Beş hastaya başlangıç döneminde hipertansiyon nedeni ile antihipertansif başlanırken, bir hasta taburcu edildiğinde tedavisine devam edilmiş, 3 ayın sonundaki değerlendirmede kan basınçları regüle olduğu için tedavisi kesilmişti. İlk başvuruda tüm hastanın hematüri ve proteinürileri mevcut iken, 7 hastanın proteinüri ve hematürisi düzelmiş, 3 hasta ADE inhibitörü tedavisi ile taburcu edilmiştir. Altı ay sonraki değerlendirmede bu üç hastanın mikroalbuminürisi devam ettiği için halen ADE inhibitörü tedavisine devam edilmekteydi (%30). Proteinüri gibi böbrek hasar göstergelerinin anüri süresi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bizde proteinürileri devam eden tüm hastaların anüri süreleri 3 günün üzerindeydi. Ülkemizdeki HÜS salgını verilerinde 4 hastada kronik böbrek yetmezliği (%5,7), 8 hastada proteinüri (%11), 4 hastada hipertansiyon (%5,7), 4 hastada proteinüri, hipertansiyon birlikteliği (%5,7) olarak bildirilmiştir. Bu oranlar bizim hastalarımıza göre yüksek oranlardır.

Diyare ilişkili HÜS'te ekstrarenal en sık tutulan sistem santral sinir sistemidir, %20-25 oranında görülür ve en sık mortalite nedenidir [9]. Hemolitik üremik sendromda nörolojik tutulum; üremi, hipertansiyon, elektrolit bozuklukları ve serebral mikrosirkülasyonda trombotik mikroanjyopati sonucu gelişir. Bu konu ile ilgili literatürde yapılan en geniş olgulu çalışmada 10 yıl içinde tedavi edilen 55 HÜS'lü hastanın 12'sinde (%22) nörolojik tutulum saptanmıştır. Bu çalışmada nörolojik tutulum olan hastalar için; bilinç değişikliği, epileptik nöbet, nistagmus, kas tonus değişiklikleri, EEG ve görüntüleme bulgularına göre skorlama yapılmış. Skorlamaya göre 10 numaranın üzerinde puan alan 5 hastaya ekulizumab tedavisi verilmiş ve bu hastaların ekulizumab tedavisi ile düzelmiş olduğu ileri sürülmüştür [10]. Ülkemizdeki epidemide nörolojik tutulum % 22 olup ekulizumab tedavisinin faydalı olduğu ileri sürülmüştür [3]. Hemolitik üremik sendroma bağlı nörolojik tutulumu olan hastalarda difüzyon MR görüntülemesinde özellikle bazal ganglia ve beyaz cevherde akut lezyonlar görülür [10]. Bizim hastalarımızdan özellikle 1 numaralı

hasta nöbet geçirme sonrası entübe şekilde tarafımıza sevk edilmişti. MR görüntülemesinde her iki hemisferde bazal ganglionlar düzeyinde özellikle putamende hiperintens sinyal artışları ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlılık saptandı. Ek olarak şiddetli HÜS bulguları olması nedeni ile hastamıza ekulizumab tedavisi verilmiştir. Hastanın izleminde nörolojik sekeli gelişmedi. Diğer bir hasta (6 numaralı) konvulziyon geçirmiş ancak görüntüleme bulguları normal olup antikonvülzanla ve diğer destek tedavileri ile nöbeti tekrarlamadığı için ekulizumab tedavisi verilmemiştir. İki hastamız (8 ve 9 numaralı) bilinç bulanıklığı uykuya meyilli olup, 8 numaralı hastanın bu bulgusunun üç gün sürmesi ve şiddetli HÜS bulgularının varlığı ile hemodiyaliz yanında tek doz ekulizumab tedavisi verilmiştir. Diğer hastanın bilinç bulanıklığı 24 saat sürmüş olup destek tedavisi ile şikayetleri gerilemiş, diyaliz ve ekulizumab tedavisine gerek kalmamıştır. Ekulizumab tedavisi özellikle kompleman sistemindeki çoğunlukla genetik kökenli bozukluklar ile ortaya çıkan ve son zamanlara kadar atipik HÜS olarak tanımlanan HÜS tipinde etkin ve mutad bir tedavi şeklidir. Çocuklardaki uygulamalarında da bu net bir şekilde ortaya konmuştur [14]. Ekulizumabın diyare ile ilişkili HÜS tedavisinde rutinde yeri olmadığı kabul edilmektedir. Bunun istisnai durumlarından birisi diyare ilişkili HÜS 'teki merkezi sinir sistemi tutulumu olup diğeri ise şigatoksinin kompleman hiperaktivasyonuna yol açması nedeni ile şiddetli HÜS vakalarında başarılı olduğu ileri sürülmüştür [3,10,15]. Ülkemizdeki salgında HÜS'lü olgulara şiddet skoru uygulanarak ki bu kriterler iki haftadan fazla hospitalizasyon, diyalizin 10 günden uzun sürmesi, şok, kardiyak arrest, mekanik ventilasyona bağlanma gibi bulguları olan seçilmiş vakalara ekulizumab verilmiştir [3]. Çalışmamızda nörolojik tutulumu olan 2 ve şiddetli HÜS bulguları olan 2 hasta olmak üzere toplam 4 hastaya ekulizumab verildi. Ekulizumab sonrası anürisi şiddetli hastanın idrar çıkışı başlamış, diyaliz ihtiyacı olmamıştır. Biz de nörolojik tutulumu olan hastalara Giardino ve arkadaşlarının [10] yaptığı skorlama kullanılarak, aynı zamanda destek ve diyaliz tedavisine rağmen şiddetli HÜS bulguları olan olgularda ekulizumab tedavisi verilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Kompleman düşüklüğü olan olgular diyare sonrası HÜS bulguları ile gelse de genetik

alternan kompleman yolağı bozukluğunun habercisi kabul edilip bu olgular kompleman ilişkili HÜS açısından değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Vakalarımızın ikisinde C3 düzeyi düşük olup, C3 düzeyi düşük olan bir numaralı hasta; nörolojik tutulumu olan, anürisi 8 gün süren olgumuz olup periton diyalizi yanında 3 doz ekulizumab verilmiştir. Kompleman düzeyi başvuruda düşük olan on numaralı hasta ise HÜS klinik ve laboratuvar bulguları periton diyalizi ile kontrol altına alınabilmiş, bu hastada 6 aydır izlemde ve GFR normal olup mikroalbuminüresi için ADE inhibitörü tedavisi kullanmaktadır. Bu hastalardan genetik mutasyon incelemesi planlanmış henüz sonuçları elde edilmemiştir. Bununla birlikte hiçbirinde C3 düşüklüğü devam etmemiş ve HÜS nüksü de gözlenmemiştir.

Hemolitik üremik sendromun ekstrarenal bulgularından biri rektal prolapsus olup, literatürde yapılan bir çalışmada rektal prolapsusu olan çocukların, anüri sürelerinin, trombositopeni süresinin ve diğer HÜS bulgularının daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir [16]. Çalışmamızda da 2 hastamızda rektal prolapsus gelişmiş olup bu hastalar anürik olup ikisinde de diyaliz ihtiyacı olmuştur. Hemolitik üremik sendromun diğer klinik laboratuvar bulgularının iyileşmesi ile rektal prolapsusta gerilemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda bir yıl içinde diyare sonrası gelişen toplam 10 HÜS'lü hasta başarı ile tedavi edilmiştir. Erken renal replasman tedavisinin hastalığın prognozunda etkili olduğunu, anüri gelişen hastalarda proteinürinin komplikasyon olarak gelişebileceğini, nörolojik tutulumu olan ve seçilmiş şiddetli HÜS vakalarında ekulizumab tedavisinin başarılı sonuçlarını gözlemledik. Bu hastaların çoğu kontaminasyon ilişkili olduğu düşünüldüğü için bu konuda toplum sağlığı merkezi ile ortak çalışmak ve önlemler almak gereklidir.

Çıkar İlişkisi :Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Talarico V, Aloe M, Monzani A, Miniero R, Bona G. Hemolytic uremic syndrome in children. *Minerva Pediatr* 2016;68:441-455.
2. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011;365:1771-1780. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106483>

3. Ekinci Z, Candan C, Alpay H, et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr* 2013;55:246-252.
4. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:571-590.
5. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-576.
6. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1303-1308. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0799-9>
7. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1453-1461. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1541-y>
8. Bircan Z, Kervancioglu M, Katar S, Onur A, Onur H. The etiology of renal failure in south-east Anatolia. *Pediatr Nephrol* 2000;14:87-88.
9. Akgün C, Bektaş Ms, Açıköz M, Aktar F, Temel H, Avni K. Uzamış periton dializi uygulanan hemolitik üremik sendrom olgusu. *Fırat Tıp Derg* 2010;15:107-109.
10. Giordano P, Netti GS, Santangelo L, et al. A pediatric neurologic assessment score may drive the eculizumab-based treatment of *Escherichia coli*-related hemolytic uremic syndrome with neurological involvement. *Pediatr Nephrol* 2019;34:517-527. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4112-2>
11. Canpolat N. Hemolitik üremik sendrom. *Türk Ped Arş* 2015;50:73-82.
12. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, 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.
13. Yildirim ZY, Yılmaz A, Aksu BY, Güntülü Ş, Bilge I, Çitak A, et al. Diyare İst Tıp Fak Derg öyküsü olan hemolitik üremik sendrom tanılı hastaların klinik özellikleri. *İst Tıp Derg* 2015;78:46-50.
14. Yüksel S, Evrengül H, Özçakar ZB, et al. First-line, early and long-term eculizumab therapy in atypical hemolytic uremic syndrome: A case series in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2016;18:413-420. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0194-0>
15. De Ville de Goyet M, Dettaille T, Godefroid N. Typical or atypical hemolytic uremic syndrome and the use of eculizumab: 4 illustrative cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;29 <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001449>

16. Lopez EL, Devoto S, Fayad A, Canepa C, Morrow AL, Cleary TG. Association between severity of gastrointestinal prodrome and long-term prognosis in classic hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992;120:210-215.

Çalışmanın etik kurul onayı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı: 60116787-020/54431, Tarih:08.08.2019).