

DİYARE ÖYKÜSÜ OLAN HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

CLINICAL COURSE OF DIARRHEA PRECEDING HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME CASES

Zeynep Yürük YILDIRIM*, Alev YILMAZ*, Bağdagül YAVAŞ AKSU*,
Güntülü Sare ŞIK**, İlmay BİLGE*, Agop ÇITAK*, Sevinç EMRE*

ÖZET

Amaç: Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetersizliği ile tanımlanan bir tablodur. Çocuklarda HÜS etiyojisinde Shiga toksin üreten *Escherichiacoli*'nin (STEC) neden olduğu HÜS en sık görülen formudur. Avrupa ülkelerinde akut böbrek yetersizliği etiyojisinde en sık neden olarak belirtilen HÜS ülkemizde aynı sıklıkla görülmemektedir. Ancak 2011 yılında Almanya'da yaşanan *Escherichiacoli* (*E.coli*) gastroenteriti ve HÜS salgını sonrasında aynı yıl ülkemizde diyare sonrası gelişen HÜS vakalarında artış saptadık. Bu retrospektif çalışmada amacımız bu salgın sırasında diyare öyküsü ile başvuran HÜS tanılı hastalarımızın klinik özellikleri ve prognozunu belirlemesidir.

Gereç ve Yöntem: İki binonbir yılında 9 HÜS hastası izlendi. Tam kan sayımı, periferik kan yayması, kan üre, kreatinin, elektrolitler, kompleman C3, direkt coombs testi, idrar, kan ve dışkı kültürleri ve akciğer grafisi yapıldı.

Bulgular: Ortalama yaş 5,8±4,2 (3ay-12 yaş) yaştı. Altı hastada anüri mevcuttu ve ilk idrar çıkışı başvurudan 2-7 gün sonra görüldü. Ortalama hastanede yatış süresi 17,66±13,77 (8-52) gündü. İyileşme sürecinde ilk olarak trombosit sayısı yükseldi. Anürik hastalarda idrar çıkışı trombosit sayısının yükselmeye başlamasından hemen sonra görüldü. Ortalama oligüri ve anüri süresi sırasıyla 7±3 (3-10) ve 4±5 (1-14) gündü.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, serum C3 düzeyi düşük olan, hayati organ tutulumu gösteren, böbrek yetersizliği uzun süren ve dışkıda verotoksin negatif olan hastaların atipik HÜS nedenleri açısından tetkikleri tamamlanmamış olsa bile atipik HÜS gibi kabul edilerek tedavi edilmesinin uygun olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemolitik üremik sendrom; HÜS; anemi; çocuk

ABSTRACT

Objective: Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. The most common form of HUS in children is Shigatoxin-producing *Escherichia coli* (STEC) related HUS. HUS is the most common cause of acute renal failure in Europe whereas it was not observed in the same frequency in our country. However, in 2011, after the outbreak of *Escherichia coli* (*E. Coli*) gastroenteritis and HUS in Germany, we observed significantly increased cases of HUS in our country. In this retrospective study, we aimed to determine the clinical features and prognosis of HUS patients who admitted with a history of diarrhea during this breakout.

Materials and Methods: We followed up 9 patients with diarrhea associated HUS in 2011. Blood cell count, peripheral blood smear, serum urea, creatinine, electrolytes, complement C3, direct Coombs test, cultures of urine as well as blood and stool, chest X-ray were performed.

Results: The mean age was 5.8 ± 4.2 years (3 months-12 years). Six of the patients had complete anuria, the first urine appeared 2-7 days after the presentation. Mean duration of hospitalization was 17.66±13.77 days (8-52). In healing process, first platelet count increased. Urine out put appeared soon after the platelet count rose in the anuric patients, mean duration of anuria and oliguria were 7±3 days (3-10) and 4±5 days (1-14), respectively.

Conclusion: The results of our study indicate that it may be appropriate to accept as atypical HUS and treat the patients

Date received/Dergiye geldiği tarih: 11.12.2014 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 10.04.2015

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı*, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı**, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: znyuruk@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2015

with low C3 levels, vital organ involvement, long-term renal failure and negative stool tests for verotoxin though it cannot be confirmed at the time of admission.

Keywords: Hemolytic uremic syndrome; HUS; child

GİRİŞ

Hemolitik Üremik Sendrom mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetersizliği ile tanımlanan bir tablodur (1,2). Çocukluk çağında HÜS vakalarının %90'ından fazlasının STEC'in neden olduğu diyare ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1,2). Diyare ilişkili HÜS (D+HÜS) sporadik olarak ya da bazen STEC salgınları sırasında ortaya çıkabilir (1). Almanya'da 2011 yılında STEC O104:H4'e bağlı büyük bir HÜS salgını görülmüştür (3). Bu salgında 845 D+HÜS tanısı konulmuş ve bu hastaların 36'sı kaybedilmiştir. Çocukluk çağında daha sık olduğu bilinen HÜS bu salgında çoğunlukla (%88) erişkin hastalarda saptanmıştır. Ardından Fransa'da küçük bir grup erişkin hastalarda D+HÜS saptanmıştır (4). Aynı dönemde Türkiye'de çoğunluğu Marmara bölgesinde D+HÜS vakalarının ortaya çıktığı gözlenmiştir. (5). Ülkemizde yaşanan salgın çocuklarda görülmüştür. Erişkinlerde bir salgın bildirilmemiştir. Bu retrospektif çalışmada amacımız 2011 yılında ülkemizde yaşanan HÜS salgını sırasında kliniğimize başvuran diyare öyküsü olan HÜS tanılı hastalarımızın klinik özelliklerini belirtmek ve atipik özelliklerin varlığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize 2011 yılında D+HÜS ile başvuran 9 hasta takip ve tedavi edildi. İlk hasta (Hasta 1) sporadik olarak Ocak ayında diğer 8 hasta salgın sırasında hastanemize başvurmuştu. Yedi hasta D+HÜS şüphesi ile başka hastanelerden ünitemize yönlendirilmişti. Hastalar hastanemize başvurduğunda medikal öykü sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı ve kan basıncı ölçümü yapıldı. Tam kan sayımı, periferik kan yayması, serum üre, kreatinin, elektrolitler, kompleman C3 ve direkt Coombs testi, idrar, kan ve dışkı kültürleri, akciğer grafisi değerlendirildi. HÜS tanısı periferik kan yaymasında intravasküler hemoliz bulguları ile birlikte hemoglobin değerinin <10g/dl olması, trombosit sayısının < 150000/mm³ olması ve kreatinin klirensinin < 80 ml/dk/1,73 m² olması ile konuldu (6). Hastaların vücut ağırlıkları, kan basıncı ölçümleri, günlük sıvı alımları ve idrar miktarları takip edildi. İdrar miktarının <500 ml/1,73m²/gün olması oligüri olarak (6) ve < 15 ml/gün olması anüri olarak kabul edildi (7). Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümlerinin yaşa ve cinse göre >95th persantil olması hipertansiyon olarak tanımlandı (8).

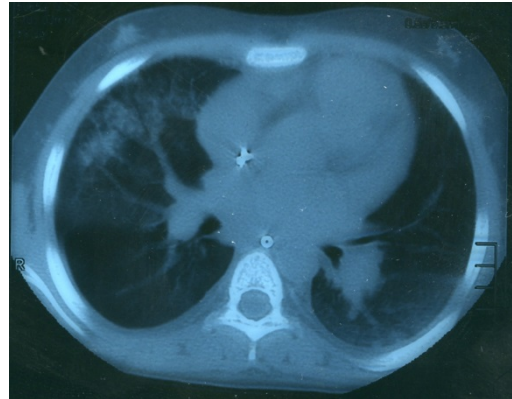
BULGULAR

Tanı sırasında ortalama yaş 70,4±50,4 aydı (3-145). Klinik özellikler ve laboratuvar bulgular Tablo'da verilmiştir. Hastaların hiçbirinde Almanya ya da Fransa'ya seyahat etme öyküsü yoktu. Tüm hastalarda HÜS ishal sonrası gelişmişti fakat sadece 5 hastada gözle görülür kanlı dışkılama vardı. İshal başlangıcı ve

HÜS tanısı arasındaki ortalama süre 6,2±6 gündü (1-21 gün). Hasta 9 dışında tüm hastalarda hastane başvurusunda ishal düzelmişti. Tüm hastalarda anemi, trombositopeni ve düşük kreatinin klirensi tespit edildi. Başvuru sırasında ortalama hemoglobin düzeyi 8±1,6 gr/dl, ortalama trombosit sayısı 59800±21200/mm³ ve ortalama kreatinin klirensi 15,4±10,4 ml/dk/1,73m² olarak saptandı. Altı hastada tam anüri mevcuttu ve ilk idrar çıkışları başvurudan 2-7 gün sonra görüldü. Hiçbir hastada kan, idrar ve dışkı kültürlerinde patojen mikroorganizma üremedi. Verotoksin yalnızca Hasta 9 'da Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve Polymerase chain reaction (PCR) ile bakıldı ve negatif bulundu.

Diğer organ tutulumları

Alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri 5 hastada normal düzeyden hafifçe yüksek olmakla birlikte Hasta 8 ve Hasta 9'da ALT belirgin olarak yüksekti (Tablo). Hastalarımızda pankreatik tutulumla bağlı glukoz intoleransı görülmedi. Hasta 9'da diğerlerinden farklı olarak pulmoner ve serebral tutulum görüldü. Serebral tutulum konvulziyon, hallüsinasyon ve geçici görme kayıpları şeklindeydi. Kranial magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde 3'üncü, 4'üncü ve lateral ventriküllerde hafif dilatasyon ve difüzyon ağırlıklı incelemede bilateral parietal lob ve sol frontal lobda T2A flair hiperintens sinyal artışı saptandı. Hastada 3-4 gün aralıklarla tekrarlayan ve toplam 6 kez görülen pulmoner ödem ve kanama atakları gözlemlendi ve bilgisayarlı tomografide sağ akciğer orta lobda yoğun buzlu cam görünümü, aynı alanda hemorajiye sekonder intralobuler septal kalınlık artışı ve sol bazal segmentlerde periferik atelektazi saptandı (Resim 1). Başvuru sırasında hastanın kompleman C3 düzeyi düşük (77,4 mg/dl), kompleman C4 düzeyi normaldi. Anti-nükleer antikor (ANA), anti- çift sarmal DNA (anti-DNA), anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ve anti-glomerüler bazal membran antikor (anti-GBM) negatif bulundu. Hastanın ADAMTS 13 aktivitesi normal bulundu. Renal biyopsi materyalinin incelemesi trombotik mikroanjiyopati ile uyumlu bulundu.



Resim 1- Hasta 9 Pulmoner tomografi bulgusu

Hemolitik üremik sendrom

Tedavi ve prognoz

Ortalama hastanede kalış süresi 17,66±13,77 gündü (8-52). İyileşme sürecinde ilk olarak trombosit sayısının yükselmeye başladığı gözlemlendi, trombosit sayısının 150 000/mm³ üzerine çıkması ortalama 8,7±8,3 gün (3-30) sürdü. Anürik hastalarda idrar çıkışı, trombosit sayısı yükselmeye başladıktan kısa süre sonra görüldü.

Ortalama anüri ve oligüri süresi sırasıyla 7±3 gün (3-10) ve 4±5 gündü (1-14). Daha sonra kreatinin klirensi yükselmeye başladı, kreatinin klirensinin 80 ml/dk/1,73m² üzerine çıkması ortalama 14,33±7,51 gün (7-30) sürdü. En son olarak anemide düzelme görüldü, anemi ortalama 30±19 gün (9-63) devam etti.

Tablo 1- Hastaların klinik özellikleri

Özellikler	Hastalar								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cinsiyet	K	E	E	K	K	K	E	E	K
Yaş (ay)	3	27	45	107	145	23	118	55	111
Prodromik kanlı ishal	-	-	+	+	-	-	+	+	+
-İshal ve HÜS tanısı arasındaki süre (gün)	2	7	21	7	3	1	5	7	3
Tanı öncesi antibiyotik alımı	-	+	+	-	-	+	-	+	+
Ateş	+	-	+	-	-	+	-	-	+
Hipertansiyon	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Tanı anında idrar çıkışı (ml)	830	0	1920	1860	0	0	0	0	0
-Anüri süresi (gün)	-	3	-	-	9	10	4	6	10
-Oligüri süresi (gün)	-	2	-	-	4	1	1	2	14
Haptoglobulin (mg/dl)	2,59	2,75	1,46	1,23	2	6,28	6,46	10,56	0,3
LDH (U/L)	4511	1488	5311	>1200	4324	2305	4929	9516	2879
ALT (U/L)	54	52	27	21	45	67	48	236	149
C3 (mg/dl)	98	105	110	113,3	107	102	100	95	77,4
Kreatinin klirensi (ml/dk/1,73m ²)									
-Tanı anında	11,5	4	29	35,8	10,1	7,14	16	12,9	12,2
-Taburculuk sırasında	68	116	113	112,5	58	62,9	77	59,4	70
-Taktipte	96	165	203	123	128	120	132	141	92
-CCR düşüklüğü süresi	8	11	8	7	22	15	13	15	30
Hemoglobin (g/dl)									
-Tanı anında	6,8	5,87	6,6	11	7,9	8,0	9,8	7,38	8,8
-Taburculuk sırasında	11,4	10,7	8,4	8,8	8	12	8,9	9,2	8,9
-Taktipte	11,6	12	11,5	12,3	11,5	11,6	11,3	9,3	10,5
Anemide kalış süresi (gün)	10	14	47	23	42	9	33	63	-
Trombositler (x 10 ³ /mm ³)									
-Tanı anında	29	81	27	49	60,2	73	58,6	80,5	80
-Taburculuk sırasında	599	312	88,6	161	194	341	461	418	250
-Trombositopeni süresi (gün)	7	3	8	7	9	6	3	5	30
Yatış süresi	10	10	8	9	22	20	13	15	52
Hemodiyaliz sayısı	3	5	-	-	8	4	5	6	21
Eritrosit transfüzyon sayısı	1	3	3	1	1	1	1	1	3
Taburculuk anında protein/kreatinin (mg/mg)	-	1,2	6	3	5,4	1,8	-	-	1,2
Verotoksin									-

Hasta 3 ve 4'te oligoanüri, hipertansiyon ve elektrolit imbalansı saptanmadı, renal replasman tedavisine ihtiyaç görülmedi. Hasta 1 hipervolemi olması nedeni ile ilk 3 gün hemodiyafiltrasyon tedavisi aldı, daha sonra renal replasman tedavisine ihtiyaç göstermedi. Diğer 6 hasta tam anüri ve hipervolemi nedeni ile hemodiyaliz tedavisi aldı. Tabloda hemodiyaliz seans sayıları gösterilmiştir. Hasta 9 serebral ve pulmoner

tutulmuş, düşük kompleman C3 düzeyi, şiddetli hipertansiyon ve böbrek yetersizliğinin uzun sürmesi nedeniyle atipik bir seyir izlediği düşünüldü ve plazma değişimi tedavisi yapılmasına karar verildi. Hastaya 4 seans plazma değişimi uygulandı ve renal fonksiyonlarda hafif bir düzelme gözlemlendi. Hastada klinik stabilite yatışının 24. gününden sonra görüldü. Hasta klinik olarak iyi olmasına karşın kreatinin

klirensinin düşük olması (60 ml/dk/1,73 m²/gün) nedeni ile Eculizumab tedavisi başlandı. Eculizumab ilk 3 hafta haftalık olarak 600 mg/doz, 3. Haftadan sonra 2 haftada bir 900 mg/doz olarak uygulandı. Eculizumab tedavisinin 2. dozundan sonra serum kreatinin düzeyinde hızlı bir düzelmeye görüldü ve kreatinin klirensi 92 ml/dk/1,73m²'ye yükseldi. Kontrol kraniyal MR'da 3. ve 4. ventriküllerde minimal genişleme dışında özellik yoktu ve akciğer tomografisi normal olarak saptandı. Hastanın plazma değişimi tedavisi başlanmadan önce alınan tetkiklerinde Faktör H antikoru ve mutasyonu tespit edilmedi.

Hastaların son kontrolü Kasım 2013'de yapıldı. Hasta 9 dışında tüm hastalarda spontan tam iyileşme görüldü. Hasta 1 hipertansiyon mevcut olması nedeniyle 7 ay amlodipin kullandı ve bu süre sonunda tedavisi kesildi. Hasta 9 ağır hipertansiyon nedeniyle amlodipin, atenolol ve minoksidil kullandı, bu ilaçlar 2 yıl içinde kademeli olarak kesildi Eculizumab tedavisi halen devam etmektedir. Diğer hastalarda antihipertansif tedavi gereksinimi olmadı.

TARTIŞMA

Hemolitik üremik sendrom Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında Türkiye'de daha az görülmektedir. İlginç olarak 2011 yılında Almanya'da daha çok erişkinleri etkileyen salgından sonra Türkiye'de çocuklar arasında D+HÜS salgını gözlemlenmiştir. Almanya'da yaşanan salgında shiga toksin üreten *E.coli* salgını görülmüş ve 3816 vaka tespit edilmiş bu vakalarında 845'inde HÜS geliştiği görülmüştür (3). Ülkemizde HÜS vakalarının arttığı dönemde *E.coli* ilişkili ishal artışı bildirilmemiştir. Laboratuvar olanakların yeterli olmaması nedeni ile hastalara verotoksin çalışılmaması ve *E. Coli* serotiplemesinin yapılamamasına karşın bir hastamız dışında gerek hastaların klinik özellikleri gerekse daha sonraki izlemlerine göre değerlendirildiğinde bu hastaların tipik HÜS olduğunu düşünmekteyiz. Hasta 1 salgın dönemi dışında başvurmuştu. Bu hastamız 3 aylık olması nedeni ile atipik HÜS olarak kabul edilmesi gereken yaş grubunda olmasına karşın bu tarihte yine laboratuvar olanaksızlıkları nedeni ile atipik HÜS incelemeleri yapılamamıştır. Fakat hastanın başvuru öncesi ishalinin olması, anne sütü dışında ek formül mama alması, aile öyküsünün olmaması ve sonraki izleminde HÜS tablosunun tekrarlanması nedeni ile D+HÜS olarak kabul edilmiştir. Hastada klinik tablonun tekrarlanması durumunda artık ülkemizde de yapılabilmekte olan atipik HÜS açısından laboratuvar değerlendirmelerinin yapılması planlanmıştır.

D+HÜS sıklıkla 1-5 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir daha büyük çocuklar daha az sıklıkla etkilenmektedir (6). Gerber ve ark. (9) %91'i D+HÜS olan 394 HÜS'lü çocuğu prospektif olarak izlemişler ve ortalama yaşı 1,4-7,7 yıl olarak saptamışlardır. İtalya'dan bildirilen başka bir çalışmada 13 D+ ve 9 diyare negatif (D-) HÜS olgusunu değerlendirmişler ve yaş dağılımını D-HÜS hastalarında 4-156 ay D+HÜS hastalarında 12-54 ay olarak saptamışlardır (10). Elliott ve ark. (1) sporadik 64 HÜS hastasında yaş aralığını 18-57 ay olarak bildirmişlerdir fakat 1995 yılında salgın

sırasında başvuran 20 hastada ise yaş aralığının 34-99 ay olduğunu belirtmişlerdir. Almanya'da yaşanan salgında yaş ortalaması 42 olarak saptanmıştır. Hastaların %22'sinin 17 yaş altında olduğu görülmüş ve bu hastaların yaş ortalaması da literatürde bildirilenlerden daha yüksek olarak 11 bulunmuştur. Hastaların yalnızca %2'sinin 5 yaş altında olduğu görülmüştür (3). Bizim hastalarımızda yaş aralığı çok geniş olmasına rağmen ortalama yaş diğer D+HÜS serilerine göre daha yüksekti. Sporadik olarak başvuran hastamız 1 yaş altında, 4 hastamız ise 5 yaş üzerindedir.

Çocuklarda STEC ilişkili HÜS sıklıkla ishal başlangıcından 1-10 gün sonra solukluk ve oligüri ile başlar (6). Hastalarımızda ortalama prodromal süre 6 gündü. Almanya'da yaşanan salgında da ortalama prodromal dönem benzer şekilde 5 gün olduğu saptanmıştır (3). Ülkemizden aynı yıl bildirilen salgında da prodromal dönem şiddetli hastalık gösterenlerde 5 gün, daha hafif olgularda 7 gün olduğu belirtilmiştir (5). D+HÜS'te oligoanürinin sporadik vakalarda 2-10 gün sürebildiği bildirilmiştir (1,10). Almanya salgını sırasında çocuklarda gözlenen HÜS vakaları arasında %71 hasta diyaliz tedavisi aldığı ve ortalama diyaliz ihtiyacının 11 gün olduğu bildirilmiştir (11). Bizim hastalarımızdan, hasta 1-8 benzer bir klinik seyir gösterdi. İki hasta oligoanüri gelişmeden destek tedavisi ile düzeldi. Diğer 6 hastamız klinik olarak stabildi ve anüriye bağlı hipervolemi sebebiyle renal replasman tedavisi aldı. D+HÜS'te hipertansiyon oligoanüri sırasında görülebilir, nörolojik, pankreatik ve kardiyak tutulum gibi ekstrarenal bulgular saptanabilir (1,2,6,9). Almanya'da yaşanan salgında çocuk hastalarda %36 hastada hipertansiyon, %26 hastada da nörolojik komplikasyonlar görülmüş, bir hastanın da kardiyomiyopati, şiddetli hemoliz ve nörolojik tutulum nedeni ile kaybedildiği bildirilmiştir (11). Bizim hastalarımız arasında sadece Hasta 9 hipokomplementemi, serebral ve pulmoner tutulum gibi farklı klinik özellikler gösterdi. HÜS'da pulmoner ödem veya kanama şeklinde pulmoner tutulum nadir olarak görülmektedir ve bazı hastalarda otopside tanı konulmuştur (12). Uchida ve ark. (12) akciğer dokusunda Shigatoxin depolanmasını HÜS nedeni ile kaybedilmiş bir hastada göstermiş ve akciğer epitelinin Shiga toxin için hedef olabileceğini belirtmişlerdir.

Türkiye'de HÜS vakalarında geçmiş yıllara göre artış olduğu gözlenmektedir. Günümüzde HÜS patogenezi ile ilgili artan bilgilerin ışığında kompleman regülasyon bozuklukları vb. birçok nedenin atipik HÜS etyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir. Bu etyolojik faktörlerin yol açtığı HÜS tablosunun seyri ve tedavisi STEC ilişkili vakalardan farklı olduğundan, etyolojik faktörlere yönelik testlerin ülkemizde sınırlı olarak yapılabilmesi ve geç sonuçlanması, ayrıca atipik hastaların da diyare ile başvurabilmesi nedeniyle ilk tanı sırasında hastanın atipik HÜS olup olmadığının belirlenmesi bu hastalarda hekimin karşılaştığı en önemli sorun haline gelmiştir. Hastalık başlangıcında diyaresi olmayan, yaşı 6 ay altında olan, sinsi başlangıç gösteren, tekrarlayan, öyküsünde şüpheli HÜS veya açıklanamayan anemi olan, ailesinde HÜS öyküsü olan

Hemolitik üremik sendrom

ve transplantasyon sonrası HÜS gelişen hastalarda atipik HÜS düşünülmesi ve buna göre plazma değişimi veya Eculizumab ile tedavi edilmesi önerilmektedir (13). Hasta grubumuzda yer alan 8 hasta dışkıda verotoksin çalışmamamıza rağmen birbirine benzer seyir izleyerek sekelsiz iyileşmiş ancak diğerlerinden farklı olarak serum C3 düzeyi düşük olan, hayati organ tutulumu gösteren, böbrek yetersizliği uzun süren ve dışkıda verotoksin negatif olan Hasta 9 plazma değişimi ve Eculizumab tedavisine ihtiyaç göstermiştir. Almanya'da yaşanan salgın sırasında da D+HÜS tanılı çocukların 13'ünde (%14) nörolojik tutulum nedeni ile eculizumab kullanıldığı bildirilmiştir (11). Bu deneyimimiz nedeniyle bu özellikleri taşıyan verotoksin negatif saptanan hastalarda, atipik olduğu tam olarak gösterilemese bile atipik HÜS gibi kabul edilerek tedavi edilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Elliott EJ, Robins-Browne RM, O'Loughlin EV et al. Contributors to the Australian Paediatric Surveillance Unit. Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. *ArchDis Child*. 2001;85(2):125-31.
2. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(4):590-6.
3. Frank C, Werber D, CramerJP, et al. HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli*O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011;365:1771-80.
4. Gault G, WeillFX, Mariani-Kurkdjian P, et al. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome and bloody diarrhea due to *Escherichia coli* O104:H4, south-west France. *Euro Surveill* 2011;16. doi:pii: 19905.
5. Ekinci Z, Candan C, Alpay H et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr*. 2013;55(3):246-52.
6. Johnson S and Taylor CM: Hemolytic uremic syndrome. In: AvnerED, Harmon WEB, Niaudet P, Yoshikawa N (eds): *Pediatric Nephrology*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 6th ed. 2009;1155-80.
7. 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(8):1303-8.
8. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114 (2 Supp 14th Report):555-76.
9. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga-toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis*. 2002;15;186(4):493-500.
10. Micheletti MV, Lavoratti G, Materassi M, Pela I. Hemolytic uremic syndrome: epidemiological and clinical features of a pediatric population in Tuscany. *Kidney Blood PressRes*. 2010;33(5):399-404.
11. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B et al. An Outbreak of ShigaToxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Hemolytic Uremic Syndrome in Germany: Presentation and Short term Outcome in Children. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):753-9.
12. Uchida H, Kiyokawa N, Taguchi T, Horie H, Fujimoto J, Takeda T. Shigatoxins induce apoptosis in pulmonary epithelium-derived cells. *J Infect Dis*. 1999 Dec;180(6):1902-11.
13. 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(4):687-96.