

SALMONELLA ENFEKSİYONUNUN HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM ETYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

Özlem Erdoğan, Ayşe Öner, Mehmet bülbül, Gülay Demircin, Feride Duru

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Nefroloji Bölümü-ANKARA

ÖZET

Salmonella enfeksiyonu ile birlikte hemolitik üremik sendrom (HÜS) kliniği gösteren 7 veli yaşlarında iki vaka sunuldu. HÜS'un çeşitli enfeksiyöz ajanlarla ve nadiren salmonella enfeksiyonları ile beraberliği bilinmektedir. Bu yazıda salmonellanın HÜS patogene- Zindeki rolü, NÜS'un bazı klinik ve laboratuvar özellikleri tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Hemolitik üremik sendrom, salmonella

GİRİŞ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), infant ve küçük çocuklarda akut böbrek yetmezliğinin (ABY) en sık nedenidir. Komplet HÜS tanısı için mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve ABY triadı gereklidir. Ancak hafif veya inkomplet HÜS olguları da görülebilir. Çocukluk HÜS vakalarının yaklaşık % 90'ı diyare ile karakterize bir prodromu takip eder. Diyareyi takip eden klasik HÜS vakalarının çoğu shiga-like toksin (verotoksin) salgılayan enterohemorajik E.Coli (EHEC) enfeksiyonuna bağlıdır (1). HÜS etyolojisinde; ayrıca shigella dysenteriae tip I, yersinia, campylobacter, nöraminidaz salgılayan streptococcus pneumonia ve nadiren salmonella gibi bakteriyel ajanlar, viruslar (echo, coxaci, adenovirus), çeşitli ilaçlar, kanser, gebelik, sistemik hastalıklar ve primer glomerulopatiler de suçlanmıştır (2).

Bu makalede; salmonella typhi ve paratyphi A'ya bağlı gelişen tifo ve paratifo ateşinin eşlik ettiği iki HÜS olgusu sunuldu.

OLGULAR

Olgu 1: Onbir yaşındaki erkek hasta, bir haftadır devam eden ateş, karın ağrısı, kanlı ishal, baş ağrısı, iştahsızlık ve bir gün önce başlayan idrar renginde koyulaşma, idrar miktarında azalma şikayetleri ile geti-

SUMMARY

Two patients of ages seven and 11 having both hemolytic uremic syndrome (HUS) and salmonella infection findings concomitantly were presented. The relevance of HUS with some infectious agents and rarely with salmonella infections is a well-known entity. In this paper, the pathogenetic role of salmonella in HUS and some clinical and laboratory features of HUS were discussed.

Key Words: Hemolytic uremic syndrome, salmonella

rildi. Fizik incelemede; ateşi (38.3 °C) ve kan basıncı (130/90mmHg) yüksek ölçülen, halsiz, letarjik ve soluk görümlü olan hastada; bilateral akciğer **bazallerinde** kreptan railer, midklavikuler hatda 4-5 cm. palpabl karaciğer, minimal palpebral ve pretibial ödem mevcuttu. Laboratuvar bulgularında; hemoglobin (Hb) 5.2 gr/dl (I), lökosit sayısı 24700/mm³ (î), platelet sayısı 53000/mırr (-I), saptandı. Periferik kan yaymasında (PY) nötrofil hakimiyeti, sola kayma %10 normoblast, fragmente eritrositler (helmet cell, akantositoz), polikromazi mevcut olup trombositler genellikle tekli ve şişti. Retikulosit % 16 (î), direkt coombs (-), protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) normal bulundu. Plazma Hb ve haptoglobulin çalıştırılmadı. Kan üre azotu (BUN) (55mg/dl), Serum kreatinin (6.5 mg/dl), ürik asit (21 mg/dl) ve transaminaz düzeyleri (SGOT 984 U/L, SGPT 242 U/L) yüksek; serum sodyum (119 meq/L), potasyum (2.6 meq/L) ve kompleman 3 (C3) (0.467 m g/L) düzeyleri ise düşük bulundu. HBs ag, anti-HBs, anti-HBc Ig M, anti-HAV Ig M (-) bulundu. İdrar tetkikinde (22+) proteinüri, glukozüri, mikroskopisinde dismorfik eritrositler, granüler silendirler saptandı. Kültürlerinde üreme olmayan hastada, şikayetlerin başlamasından iki hafta sonra, etyolojide salmonellaya yönelik yapılan

serolojik incelemede TO aglütinasyonu 1/200 (î) bulundu. Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve ABY bulguları bulunan hastaya komplet HÜS tanısı konularak peritoneal dializ tedavisi altında günlük taze donmuş plazma ve gerektiğinde taze kan transfüzyonları yapıldı; antibiyotik ve antihipertansif ilaç başlandı, potasyum replasman yapıldı. Tedavi sonunda kliniği düzelen hastanın hemoglobini 10.3 gr/dl'ye; platelet sayısı 429000/mm³ 'e yükselirken lökosit sayısı 58.00/mm³ 'e düştü; böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normale döndü. Hastanın iki aylık takibinde, böbrek fonksiyonları ve hematolojik değerleri normal seyretmektedir.

Olgu 2: Yedi yaşında kız çocuğu dört gündür devam eden ateş ve idrar renginde koyulaşma şikayetiyle getirildi. Fizik muayenede; ateşi 39.2 °C olup soluk ve halsiz görünümündü. Laboratuvar incelemesinde Hb 7.2 gr/dl (4) , lökosit sayısı 15700/mm³ (T), platelet sayısı 135000/mm³(1) olup PY'da nötrofil hakimiyeti, sola kayma, fragmente eritrositler, poikilositoz, polikromazi mevcuttu. Retikulosit % 4.6 (T), direkt coombs (-), PT ve PTT normal bulunan hastada, plazma Hb ve haptoglobulin çalıştırılmadı. BUN (101 mg/dl), serum kreatinin (4.23 mg/dl) ve ürik asit (15.6 mg/dl) düzeyleri yüksek; serum sodyumu (127 meq/L) düşük; serum potasyumu (4meq/L), transaminazları (SGOT 56 U/L, SGPT 22 U/L) ve C₃ düzeyleri normal; antinükleer antikor (ANA) (-), Anti-DNA normal, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) (-), PBs ag (-) bulundu. Ekokardiyografide minimal perikardiyal efüzyon saptandı. Kan kültüründe salmonella paratyphi A üreyen hastaya; takibinde anüri gelişmesi, BUN ve kreatinin değerlerinin hızla yükselmesi, hemoglobinin 5.2 gr/dl'ye düşmesi ve PY'daki mikroanjiopatik hemoliz bulguları nedeniyle HÜS tanısı konularak periton dializi altında günlük taze donmuş plazma ve gerektiğinde taze kan transfüzyonları yapıldı; kültür-antibiyoqram sonucuna uygun antibiyotik başlandı. On-dört günlük tedavi sonunda kliniği düzelen hastanın hemoglobini 9 gr/dl'ye, platelet sayısı 406000/mm³ e yükselirken lökosit sayısı 5200/mm³ e düştü; böbrek fonksiyonları normale döndü. Hastanın 8 aylık takibinde, böbrek fonksiyonları ve hematolojik değerleri normal seyretmektedir.

TARTIŞMA

Vakalarımıza; mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve ABY triadının klinik ve laboratuvar bulgularını bulunması nedeniyle HÜS tanısı konuldu. Olgu 1'de salmonella serolojik tetkikinde TO aglütinasyonunun 1/200 (î) olması, olgu 2'de kan kültüründe salmonella paratyphi A'nın üremesi nedeniyle tifo ve paratifo ateşine eşlik eden HÜS geliştiği düşünüldü.

Salmonella enfeksiyonu ile HÜS birlikteliği bildirmekle beraber, salmonellanın HÜS patogenezindeki rolü kesin bilinmemektedir. Ancak gram (-) bir mikroorganizma olan salmonellanın hücre duvarı yapısındaki lipopolisakkaridin pirojenik endotoksin olarak etki göstererek hastalığın semptom ve bulgularına neden olabileceği düşünülmektedir. Endotoksin, glomerüler endotel hücrelerinde hasar oluşturarak direkt yolla ve TNF, IL-6, IL-8 gibi stokinlerin salınımına yol açarak indirekt yolla platelet, lökosit ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna ve renal vazokonstrüksiyona neden olarak HÜS triadını oluşturabilir (1,3).

Hemoliz ve ABY tifo ateşinin nadir bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir. Retief ve Hofmeyr, tifo ateşinin sadece hemolitik anemiye neden olduğu 40 vaka rapor etmişlerdir (3). Salmonella enfeksiyonu ve böbrek tutlumu yönünden literatür incelendiğinde; salmonella enfeksiyonuna sekonder gelişen interstisyel nefrit, immunkompleks glomerulonefriti, kronik salmonella enfeksiyonuna sekonder nefrotik sendrom olguları bildirilmiştir (3). Ayrıca Lwanga ve Wing tifo ateşinde intravasküler hemoliz ve takiben akut oligurik renal yetmezliğin geliştiği bir vakayı yayınlamışlardır (3). Vakalarımızda; mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ABY ve aynı dönemde salmonella enfeksiyonu kanıtlarının bulunmasıyla salmonella enfeksiyonuna sekonder HÜS geliştiği düşünüldü. Vakalarımıza benzer şekilde, Baker ve ark. (3) tifoid enfeksiyonu olan 48 çocuktan 6'sında (%12.5) HÜS geliştiğini bildirmişlerdir. Bu bilgilerin aksine, yayınlanan bir HÜS vakasında, kan ve gaita kültüründe salmonella montevideo üremesine rağmen, gaita kültüründe E.Coli 0157 H7 üremiş ve E.Coli 0157 H7 lipopolisakkaridlerine karşı antikor fitresinin arttığı saptanmıştır. Yazarlar, bu vakada HÜS gelişiminin etyolojik faktörü olarak E.Coli'yi salmonella enfeksiyonundan daha ön planda değerlendirmişler, hatta daha önce diğer enfeksiyöz ajanlara bağlı rapor edilen HÜS vakalarının da gösterilemeyen E.Coli koinfeksiyonuna bağlı gelişmiş olabileceğini ileri sürmüşlerdir (4). Vakalarımızın kültürlerinde E.Coli üretilmedi; serolojik olarak da çalış-

ma yapamadığımızdan E.Coli enfeksiyonu hakkında yorum getiremedik.

İnsan böbreğinde yapılan çalışmalar , sitotoksinin özellikle glomerullere yakın renal tubuler hücrelere bağlandığını ve bu hücrelerde üretilen sitokinlerin HÜS patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (1). Olgu 1'de ABY olmasına rağmen replasman tedavisini gerektirecek düzeyde hipokaleminin olması, idrar tetkikinde proteinüri ve glukozüri bulunması glomeruler hasarın yanında literatürle uyumlu olarak tubuler hasarın da olduğunu göstermektedir. HÜS kliniği düzeltildikten sonra hipokaleminin düzelmesi, proteinüri ve glukozürinin kaybolması reversibl tubuler hasar olduğunu doğrulamaktadır.

Olgularımızdaki diğer bir ilginç nokta ise salmonella enfeksiyonlarında lökopeni sık görülmüsüne rağmen iki olgumuzda da lökositozun olmasıdır. Salmonella enfeksiyonlarında lökositoz bulunması, literatürde bir komplikasyonun göstergesi veya HÜS gelişebileceğinin habercisi şeklinde bildirilmektedir (3). Klasik HÜS' lü 68 çocukta yapılan bir çalışmada, lökositozla beraber hipokomplementeminin bulunduğu çocuklarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir (5). Olgu 1'in klinik seyir ve laboratuvar bul; bu görüşü doğrulamaktadır.

Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve ABY dışında, salmonella enfeksiyonuna sekonder

birçok organ tutulumu literatürde bildirilmiştir. Faierman ve arkadaşları hepatit, nefrit ve trombositopeni gelişen bir tifo ateşi vakası bildirmişlerdir (3). Olgu 1'de hepatit ve olgu 2'de perikardial efüzyon salmonella enfeksiyonuna sekonder gelişen diğer bulgulardır.

Bu olgular; gelişmekte olan ülkelerde, enfeksiyon bulguları ile beraber olan her HÜS vakasında salmonella enfeksiyonunun araştırılması gerekliliğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegler RL. The Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42(6): 1505-1529.
2. Kaplan BS, Levin M, Chadaverian JP. The Hemolytic Uremic Syndrome. In: **Edelmann** CM (eds). *Pediatric Kidney Disease*. Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London 1992, pp 1383-1405.
3. Baker NM, Mills AE, Rachman I, Thomas JEP. Haemolytic-Uraemic Syndrome in Typhoid Fever. *Br Med J* 1974; 2: 84-87.
4. Ornt DB, Griffin PM, Wells JG, Powell KR. Hemolytic uremic syndrome due to *Escherichia coli* 0157: H7 in a child with multiple infections. *Ped Nephrol* 1992; 6 (3): 270-2.
5. Robson WLM, Leung AKC, Fick GH, Kenna AIM. Hypocomplementemia and Leukocytosis in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Nephron* 1992; 62: 296-299.