

## اهمیت برخی فاکتورهای پیشگوئی کننده در کودکان مبتلا به

### سندرم همولیتیک یورمیک

مرکز طبی کودکان، ۸۱-۱۳۶۱

دکتر نعمت ا... عطائی (دانشیار)\*، دکتر کاوه خردمند (متخصص کودکان)\*، دکتر عباس مدنی (دانشیار)\*، دکتر پروین محسنی (استادیار)\*، دکتر سید طاهر اصفهانی (دانشیار)\*، دکتر احمد خداداد (استادیار)\*\*، دکتر اصغر رامیار (استادیار)\*\*\*، دکتر جلال

الدین مهدوی روشن (پزشک عمومی)

\* دپارتمان نفرولوژی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* دپارتمان گاستروانترولوژی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\* دپارتمان هماتولوژی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** سندرم همولیتیک یورمیک در دوران کودکی با سه فرایند آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی و درجات متغیری از نفروپاتی حاد مشخص می‌شود، این سندرم شایع‌ترین علت نارسائی حاد کلیه در شیرخواران و کودکان با سن پائین در نقاط مختلف دنیا می‌باشد. آنالیز فاکتورهای پیشگوئی کننده در مطالعات متعدد بیانگر متفاوت بودن نتایج در رابطه با سن، پیش در آمد بیماری، آنوری، پرفشاری خون، پروتئین‌اوری و گرفتاری سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. این مطالعه به منظور بررسی برخی شاخص‌های پیشگوئی کننده پیامد بیماری، در کودکان مبتلا به سندرم همولیتیک یورمیک انجام گردید.

**مواد و روشها:** در این مطالعه اطلاعات مربوط به ۸۰ بیمار مبتلا به HUS که از سال ۱۳۶۱ لغایت ۱۳۸۱ در بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران بستری شده بودند، به صورت descriptive retrospective case series مورد بررسی قرار گرفت. بیماران بر حسب میزان CrCl (Creatinine clearance (به پنج گروه بشرح ذیل تقسیم شدند: الف- بیماران با  $CrCl > 75$ ؛  $1.73m^2 / ml/min$  - بیماران با  $CrCl > 75 ml/min$  همراه با پروتئوری یا هیرتسون یا هر دو ج- بیماران با  $10ml/min < CrCl < 75ml/min$ . د- بیماران با  $CrCl < 10ml/min$  و گروه بیمارانی که بدنبال عوارض ایجاد شده در فاز حاد بیماری فوت شدند.

**یافته‌ها:** از کل ۸۰ بیمار مورد مطالعه ۴۱ مورد مذکر و ۳۹ مورد مؤنث بودند. حداقل سن بیماران ۲ ماه و حداکثر ۱۴۴ ماه با میانگین سنی ۳۸/۶ ماه بود. از این تعداد ۲۸ کودک (۲۰ دختر و ۸ پسر) در فاز حاد بیماری فوت شدند. سابقه اسهال وابسته به HUS در ۶۱ بیمار (۱۱ مورد اسهال آبکی و ۵۱ مورد اسهال خونی) و سابقه عفونت اخیر در دستگاه تنفس فوقانی در ۱۹ کودک مثبت بود. در اولین سه ماه از شروع بیماری (فاز حاد) ۸۶٪ از بیماران تحت دیالیز قرار گرفتند. ۵٪ از بیماران CrCl بالاتر از  $75 ml/min$ ، ۶۴/۶٪ از کودکان CrCl بین  $10-75 ml/min$  و ۳۰/۴٪ از آنها CrCl کمتر از  $10 ml/min$  داشتند. میزان مرگ و میر در گروه مورد مطالعه ۳۵٪ بود. موارد فوت در دختران بیشتر از پسران مشاهده شد (۷۱٪ در مقابل ۶/۲۸٪،  $p < 0.05$ ). در این بررسی بین سن بالای ۴ سال، پرفشاری خون و کلیرانس کراتینین کمتر از  $10 ml/min$  و نیز بین میزان بروز علائم عصبی عمده در فاز حاد بیماری، موارد مرگ و میر و CrCl کمتر از  $75ml/min$  رابطه معنی‌داری مشاهده شد ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** سندرم همولیتیک یورمیک با میزان بالائی از ناخوشی و مرگ و میر در کودکان همراه می‌باشد. از نظر پیامد کوتاه مدت، بیماران مبتلا به علائم عصبی عمده یا اختلالات قلبی عروقی بطور قابل ملاحظه‌ای با وضعیت نامساعدی مواجه بودند. علاوه بر این، سن بالای ۴ سال، پرفشاری خون، و جنس مؤنث در ردیف فاکتورهای پیشگوئی کننده پیامد نامطلوب در این مطالعه قرار داشتند.

## مقدمه

## مواد و روش‌ها

## Archive of SID

در این مطالعه اطلاعات مربوط به ۸۰ بیمار مبتلا به HUS که از سال ۱۳۶۱ لغایت ۱۳۸۱ در بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران بستری شده بودند، به صورت descriptive retrospective case series مورد بررسی قرار گرفت. کلیرانس کراتینین بیماران طبق فرمول شوارتز

$$(\text{CrCl} = K \times \frac{\text{قد(cm)}}{\text{کراتینین پلاسما}})$$

محاسبه گردید (۱۲).

بیماران بر حسب میزان CrCl (Creatinine clearance)

به پنج گروه بشرح ذیل تقسیم شدند:

گروه الف- بیماران با  $\text{CrCl} > 75 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .

گروه ب- بیماران با  $\text{CrCl} > 75 \text{ ml/min}$  همراه با

پروتئینوری یا هیپرتانسیون\* (۱۳) یا هر دو.

گروه ج - بیماران با  $10\text{ml/min} < \text{CrCl} < 75\text{ml/min}$ .

گروه د- بیماران با  $\text{CrCl} < 10\text{ml/min}$

گروه ه- بیمارانی که بدنبال عوارض ایجاد شده در فاز حاد

بیماری فوت شدند.

اطلاعات بدست آمده از گروه‌های مختلف با استفاده از

آزمونهای آماری Chi-Square، Kruskal-Wallis و Man-

Withney مورد مقایسه قرار گرفت. سن، جنس، علائم

پرودرومال شامل اسهال خونی، اسهال آبکی، عفونت دستگاه

تنفس فوقانی (URI) Upper respiratory tract infection.

اولیگوری، آنوری، علائم عصبی عمده (کاهش سطح

هوشیاری، تشنج، علائم عصبی موضعی)، فشار خون

سیستولیک و دیاستولیک در بدو بستری، یافته‌های پاراکلینیکی

شامل سطح کراتینین سرم، هماچوری، پروتئینوری، شمارش

گلبولهای سفید، اسمیر خون محیطی از جمله متغیرهای این

مطالعه بودند.

سندرم همولیتیک یورمیک Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) در دوران کودکی با پیش درآمد گاستروانتریت که در اغلب موارد بصورت کولیت هموراژیک می‌باشد، با سه فرایند آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیکی، ترومبوسیتونی و درجات متغیری از نفروپاتی حاد مشخص می‌شود (۱).

این سندرم شایعترین علت نارسائی حاد کلیه (ARF) Acute renal failure در شیرخواران و کودکان کم‌سن در نقاط مختلف دنیا می‌باشد (۵،۴،۳،۲).

علیرغم دخالت فاکتورهای مختلف در بروز HUS تقریباً

در ۹۰٪ موارد، بیماری متعاقب اسهال خونی شروع می‌شود (۶).

بروز پرفشاری خون و اختلال در عملکرد سیستم عصبی

مرکزی و گرفتاری ارگانه‌های متعدد، از جمله عوارض مشاهده

شده در اغلب بیماران مبتلا به HUS می‌باشد (۸،۷).

در بیش از ۸۵٪ موارد تاریخچه تماس با Verotoxin

تولید شده توسط E.coli 0157:H7 در بیماران مثبت می‌باشد

(۶). در برخی بررسی‌ها سن کمتر از ۳ سال بعنوان یک فاکتور

پیش‌گوئی کننده مثبت در رابطه با پیامد بیماری تلقی شده

است و این در حالی است که نتایج دیگر مطالعات نقش سن را

بعنوان یک فاکتور پروگنوستیک با اهمیت مورد تردید قرار داده

است (۹).

در مطالعه Renaud و همکاران فقدان پیش در آمد اسهال

قبل از بروز علائم، نرمال بودن حجم ادرار، پروتئین‌اوری کلان

(massive)، هیپرتانسیون، تکرار عود و وجود تغییرات شدید

در آرتریولها در بیوپسی کلیه بعنوان یافته‌های ناامید کننده

گزارش گردید (۱۰).

تشخیص زود هنگام، تحت نظر داشتن بیمار بطور دائم و

انجام اقدامات درمانی هماهنگ از جمله نکات قابل تأملی

هستند که می‌توانند در کاهش موارد ناخوشی و میزان مرگ

ومیر در کودکان مبتلا به HUS نقش داشته باشند (۱۱).

## یافته ها

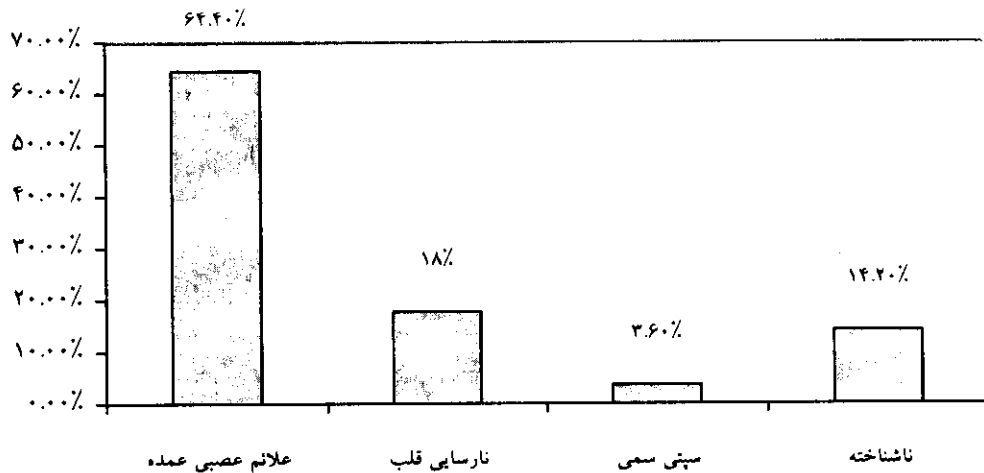
(/۳۱/۲۵) کمتر از ۱۰ ml/min داشتند. ۲۸ مورد (/۳۵) در فاز حاد بیماری فوت شدند.

مقایسه میانگین سنی بیمارانی که در زمان مراجعه CrCl بالاتر از ۱۰ ml/min داشتند (۴۳/۴ ماه) با گروه دارای CrCl کمتر از ۱۰ ml/min (۳۲/۴ ماه) از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/05$ ). میزان مرگ و میر در جنس مؤنث ۲۰ مورد (/۷۱) (در مقایسه با ۸ مورد (/۲۸/۶)) فوت در جنس مذکر از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ).

در این پژوهش میانگین فشار خون سیستولیک و یا دیاستولیک در زمان مراجعه در بیماران دارای کلیرنس کراتینین کمتر از ۱۰ ml/min بطور قابل ملاحظه‌ای بالا تر از گروه دارای کلیرنس کراتینین بیشتر از ۱۰ ml/min بود ( $p < 0/05$ ).

از ۸۰ بیمار مبتلا به HUS ۴۱ بیمار (/۵۱) مذکر و ۳۹ بیمار (/۴۹) مؤنث بودند. حداقل سن بیماران ۲ ماه و حداکثر ۱۴۴ ماه (میانگین سنی ۳۸/۶ ماه) بود. از نظر علائم پرودرومال در زمان مراجعه، ۶۱ مورد (/۷۶/۳) از بیماران با تابلوی اسهال و ۱۹ مورد (/۲۳/۸) با عفونت دستگاه تنفس فوقانی ارجاع شده بودند. از کل بیماران مبتلا به اسهال، یافته‌ها در ۱۱ مورد (/۱۸/۰۳) به نفع اسهال آبکی و در ۵۰ مورد (/۸۱/۹۶) بصورت اسهال خونی بود.

در این مطالعه در زمان بستری ۴ مورد (/۵) از کودکان کلیرانس کراتینین بالاتر از ۷۵ ml/min و ۵۱ مورد (/۶۳/۷۵) کمتر از ۷۵ ml/min و بیش از ۱۰ ml/min و ۲۵ مورد



نمودار ۱- توزیع فراوانی نسبی (درصد) موارد فوت بر حسب علت در ۲۸ بیمار مبتلا به HUS

## بحث

علیرغم شیوع اندک سندرم همولیتیک یورمیک که با تریاد آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتونی و نفروپاتی حاد مشخص می‌شود، این سندرم در ردیف عمده‌ترین علت نارسایی حاد کلیه در شیرخواران و کودکان قرار دارد (۵،۴،۳،۲،۱). به لحاظ اصلاحات صورت گرفته در تشخیص و مدیریت درمانی از جمله استفاده از دیالیز، میزان مرگ و میر در

از کل کودکان مبتلا به HUS ۲۸ مورد (/۳۵) در ساعات اولیه پذیرش و در فاز حاد بیماری فوت شدند که ابتدا به علائم عصبی عمده، در ۱۸ مورد (/۶۴/۴)، نارسایی قلب در ۵ مورد (/۱۷/۸) سستی سمی در یک مورد (/۳/۶) و موارد نامعلوم در ۴ مورد (/۱۴/۲) از جمله علل مرگ در کودکان مورد مطالعه بود (نمودار شماره ۱).

Sheth (۲۳) و همکاران همخوانی داشت، لیکن آمار فوت شدگان بدلیل مشکلات عمده عصبی در مطالعه حاضر بیش از دو برابر مرگ و میر مشاهده شده در بررسی ایشان بود. بنظر می‌رسد بالا بودن میزان گرفتاری سیستم عصبی مرکزی یکی از فاکتورهای دخیل در افزایش میزان مرگ و میر در بیماران مورد مطالعه ما باشد.

علیرغم وجود برخی گزارشات مبنی بر وقوع دیر هنگام مشکلات عصبی (۲۵)، در این مطالعه همانند نتایج مشاهده شده در اکثر مطالعات، گرفتاری نورولوژیک در کلیه کودکان مبتلا به HUS در فاز حاد بیماری اتفاق افتاد (۲۴،۲۳).

در رابطه با میانگین سن ابتلاء در HUS در کشورهای مختلف گزارشات یکسانی ارائه نشده، بطوریکه متوسط سن ابتلاء در کشورهای واقع در نیمکره جنوبی کمتر از ۱۲ ماه و در ممالک قرار گرفته در نیمکره شمالی ۴-۲ سال ذکر شده است (۲۶). در مطالعه حاضر ۶۳/۲٪ از مبتلایان در رده سنی ۴ سال یا پایین تر قرار داشتند و میانگین سن آنها ۳۸/۶ ماه بود، که با نتایج مطالعات بدست آمده از کشورهای نیمکره شمالی همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر بین بالا بودن میانگین سن بیماران (۴۳/۴ ماه) و CrCl بالاتر از ۱۰ ml/min در زمان مراجعه و پائین بودن میانگین سن کودکان (۳۲/۴ ماه) و CrCl کمتر از ۱۰ ml/min رابطه معنی‌داری مشاهده شد ( $p=0/05$ ). بعبارت دیگر کودکان با میانگین سنی ۳۲/۴ ماه در مقایسه با بیماران دارای میانگین سنی ۴۳/۴ ماه در زمان مراجعه از کلیترانس کراتینین پائین‌تری برخوردار بودند (CrCl کمتر از ml/min ۱۰). در مقابل CrCl بالاتر از ml/min ۱۰).

در مطالعه Bale و همکاران (۲۴) موارد دیسفونکسیون سیستم عصبی مرکزی در بیماران مبتلا به ازتمی شدید و یا نیازمند به دیالیز بیشتر از بیماران فاقد مشکلات عصبی عمده بود. در بررسی حاضر نیز مشابه مطالعه Bale و همکاران (۲۴) بین CrCl پائین‌تر از حد نرمال ( $< 75 \text{ ml/min}$ ) و وجود علائم عصبی عمده رابطه مثبتی مشاهده شد.

در این مطالعه همانند نتایج بدست آمده در تحقیق Huseman و همکاران (۲۷) ارتباط مستقیمی بین افزایش فشار خون سیستولیک و یا دیاستولیک در زمان مراجعه و

فاز حاد بیماری در مناطق مختلف جهان از ۱۵٪ در سال ۱۹۷۰ به کمتر از ۵٪ کاهش یافته است (۱۸،۱۷،۱۶،۱۵،۱۴).

با این وجود در برخی مطالعات این میزان بین ۳٪ تا ۳۴/۶٪ گزارش گردیده است (۲۰،۲۰،۱۹). در بیمارانی که بدنبال بروز نارسائی کلیه تحت درمان با دیالیز قرار می‌گیرند، با توجه به نتایج برخی مطالعات مبنی بر احتمال بهبود فونکسیون کلیه، بنظر می‌رسد طولانی کردن مدت دیالیز و عدم تعجیل در آماده نمودن بیمار برای پیوند کلیه در تعدادی از بیماران کمک کننده باشد (۲۱).

بروز پرفشاری خون و اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی و گرفتاری ارگان‌های متعدد، از جمله عوارض مشاهده شده در اغلب بیماران مبتلا به HUS می‌باشد (۲۲،۶).

شدید بودن پیش درآمد بیماری، کولیت بویژه در نوع همراه با پرولاپس رکتوم، آنوری بیشتر از ۸ روز و الیگوری بیشتر از ۱۵ روز، علائم عصبی عمده، لکوسیتوز اولیه و وسیع بودن نکرور کورتیکال یا بالا بودن درصد گرفتاری گلوبول‌های کلوی ناشی از میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک در برخی مطالعات بعنوان فاکتورهای پیشگونی کننده منفی در رابطه با پیش‌آگهی بیماری در نوع (D + HUS) تلقی شده است (۹). در مطالعه حاضر ۲۸ کودک (۳۵٪) در فاز حاد بیماری فوت شدند. این آمار بیانگر بالا بودن موارد مرگ و میر در این بررسی نسبت به اکثر مطالعات انجام شده در سایر نقاط جهان می‌باشد. نتایج این پژوهش از نظر مرگ و میر مشابه یافته‌های بدست آمده در مطالعه Arora و همکاران بود (۲).

علت اصلی مرگ در اکثریت موارد بدنبال درگیری سیستم عصبی مرکزی (۶۴/۴٪)، مشکلات ایجاد شده ناشی از گرفتاری قلب (۱۷/۸٪) و سپتی‌سمی (۳/۶٪) در این گروه از بیماران بود. در (۹۴/۲٪) از بیماران علت مرگ مشخص نگردید. در مطالعه Sheth (۲۳) و همکاران ۲۸٪ از مرگ و میر بیماران مبتلا به HUS بدلیل گرفتاری سیستم عصبی مرکزی بود. در مطالعه Bale و همکاران (۲۴) پائین بودن سطح هوشیاری (کوما) در بیماران در زمان پذیرش و بالا بودن میزان پروتئین مایع نخاع رابطه معنی‌داری با پیامد نامساعد داشت.

گرچه نتایج مطالعه ما از نظر بالا بودن میزان مرگ و میر در کودکان مبتلا به گرفتاری سیستم عصبی مرکزی با مطالعه

۴ سال، پرفشاری خون و جنس مونث بعنوان فاکتورهای پیشگونی کننده پی‌آمد نامطلوب در این مطالعه بودند. این یافته‌ها بیانگر بالا بودن میزان مرگ و میر، ناخوشی و در نهایت وضعیت نگران کننده HUS در جامعه آماری ما می‌باشد.

بنظر می‌رسد در کنار تشخیص زود هنگام، ارجاع بموقع بیماران به مراکز درمانی تخصصی، انجام دیالیز اورژانس، تحت مراقبت دائم قرار دادن بیماران در طول بستری و انجام برخی اقدامات درمانی کمکی، بتواند در کاهش عوارض، کاهش مرگ و میر و بهبود پی‌آمد کوتاه مدت این بیماران کمک کننده باشد.

CrCl کمتر از حد نرمال مشاهده شد. این موضوع بیانگر اهمیت پروگنوستیک پرفشاری خون در کودکان مبتلا به HUS می‌باشد.

### نتیجه‌گیری و توصیه‌ها

سندرم همولیتیک یورمیک با میزان بالای از ناخوشی و مرگ و میر در کودکان همراه می‌باشد. از نظر پی‌آمد کوتاه مدت، بیماران مبتلا به علائم عصبی عمده یا اختلالات قلبی عروقی بطور قابل ملاحظه‌ای با وضعیت نامساعدی مواجه بودند. کلیرانس کراتینین زیر ۱۰ میلی‌لیتر در دقیقه، سن بالاتر از

## منابع

1. Karmali M, Steel B, Petric M, Fried WA, Ellis D. Sporadic cases of hemolytic uremic syndrome associated with focal cytotoxin and cytotoxin producing E. coli in stool s. *Lancet* 1993;342 : 612- 620.
2. Arora P, Kher V, Gupta A, Kohli HS, Gulati S, Rai PK, Kumar P, Sharma RK Pattern of acute renal failure at a referral hospital *Indian Pediatr* 1994 31:1047-1053.
3. Srivastava RN, Begga A, Moudgil A Acute renal failure in north Indian children *Indian J Med Res.* 1990; 92:404-408.
4. Kaplan BS, Thomson PD, de Chadarevian JP. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 1976; 23:761-77.
5. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo GE, Sojo ET. The hemolytic- uremic syndrome *Nephron.* 1973; 11:174-192.
6. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20 –year population – based study of post-diarrhea hemolytic uremic syndrome in Utah. *J Pediatrics* 1994; 94:35-40.
7. Van Dyck M, Proesmans W, Depraetere M. Hemolytic uremic syndrome in childhood: renal function ten years later *Clin Nephrol.* 1988 29:109-112.
8. Havens PL, O'Rourke PP, Hahn J, Higgins J, Walker AM. Laboratory and clinical variables to predict outcome in hemolytic-uremic syndrome. *Am J Dis Child.* 1988; 142:961-964.
9. Meyers KEC, Kaplan BS. Hemolytic uremic syndrome In: Barratt TM, Avner ED,

Harmon WE eds Pediatric Nephrology 4<sup>th</sup> edition Baltimore Lippincott Williams & Wilkins 1999 pp 811- 822.

10. Renaud C, Niaudet P, Gagnadoux MF, Broyer M, Habit R. Hemolytic uremic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:24-29.

11. Dolezel Z, Kopečna L, Starha J, Dostalková D Is it possible to influence the mortality in children with hemolytic uremic syndrome? *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 59-65.

12. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzex A. The use of plasma creatinine concentration to estimate glomerular filtration rate in infancy, childhood, and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571- 590.

13. Report of Second Task Force on Blood Pressure Control in Children *Pediatrjcs* 1987 ; 79 :1-25.

14. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo G, The hemolytic uremic syndrome. Renal status of 76 patients at long-term follow-up . *J Pediatr* 1968; 72: 757-765.

15. JongM de, M onnens L haemolytic uraemic syndrome a 10 year follow-up study of 73 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3:379-382.

16. Fitzpatrick M. Sha V, Trompeter R, Dillon M, Barratt TM Longterm outcome of childhood HUS. *BMJ* 1991 ; 303: 489-492.

17. Spizziri FD , Rahman RC, Bibiloni N, Ruscaso JD, Amoreo OR , Childhood hemolytic uremic syndrome. in Argentina Long-term follow up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 156-160.

18. Kelles A, Van Dyck M, Proesmans W Childhood HUS: Longterm outcome and prognostic features. *Eur. J Pediatr* 1994; 153: 35-42.

19. Tonshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldherr R, Schärer K Outcome and prognostic determinants in the HUS in children. *Nephron* 1994; 68: 63-70.

20. Sieria WSK M, Karnizewska J, Guva C, wlv-Dobics, leuckiz Prognostic significance of certain features in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 213-218.

21. Brunner K, Bianchetti MG, Neuhaus TJ. Recovery of renal function after long-term dialysis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:229-231.

22. Ozel A, Caliskan U, Gucer S. Peripheral gangrene complicating hemolytic uremic syndrome in a child. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:465-7.

23. Sheth KJ, Swick HM, Haworth N. Neurological involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol*. 1986 ;19:90-3.

24. Bale JF Jr, Brasher C, Siegler RL. CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. Relationship to metabolic alterations and prognosis. *Am J Dis Child*. 1980 ; 134:869-72.

25. Bennett B, Booth T, Quan A. Late onset seizures, hemi paresis and blindness in hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol*. 2003;59:196-200.

26. Chan JCM. Hemolytic uremic syndrome *Int J Pediatr Nephrol* 1982 ;3:219-224 27. Dieter Huseman Jutta Gellerman longterm prognosis of HUS and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 679-677.