

Tinjauan pustaka

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Ida Bagus Ngurah Wisesa, Jodi S Loekman
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah, Denpasar
e-mail: ibnw@yahoo.com

SUMMARY

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is caused primarily by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. Hemolytic uremic syndrome can occur in adults, and the most common cause of acute renal failure in children. Characteristic features of the syndrome are microangiopathic anemia, thrombotic thrombocytopenia, and renal failure. Although the presentation of this syndrome is diverse, the classic prodromal illness is bloody diarrhea. Children with HUS generally present with gastroenteritis complaints (e.g., abdominal pain or tenderness, nausea or vomiting, fever, anemia); affected adults may be asymptomatic. Complications from HUS can include intussusception, chronic renal failure, and seizures in severe cases. Because an incubation period of approximately one week occurs between the start of diarrhea and the onset of HUS, physicians should maintain a high index of suspicion; early laboratory testing is important to diagnose and manage this syndrome. Obtaining a complete blood count and stool culture and performing Shiga toxin testing are the first of a series of tests that may help diagnose of HUS.

Keywords: Hemolytic uremic syndrome, shiga toxin, *Escherichia coli*

PENDAHULUAN

Hemolytic uremic syndrome (HUS) merupakan suatu sindrom klinis yang ditandai oleh gagal ginjal progresif disertai anemia hemolitik mikroangiopati dan trombositopenia, seperti *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP). HUS adalah bagian dari *thrombotic microangiopathy* yaitu penyakit oklusi pembuluh darah kecil yang ditandai adanya agregasi platelet intrarenal atau sistemik, trombositopenia, dan injuri mekanis pada eritrosit. Pada TTP terjadi agregasi platelet pada mikrovaskuler sistemik sehingga mengakibatkan iskemia pada otak dan organ lainnya. Sementara pada HUS thrombus yang terdiri dari platelet dan fibrin terutama menyumbat sirkulasi pada ginjal. TTP pertama kali dijelaskan oleh Moschowitz pada tahun 1924, sedangkan HUS oleh Gasser dkk. pada tahun 1955. Sampai tahun 1980-an kedua penyakit ini tetap

misterius. Pada tahun 1985, Karmali dkk. menemukan hubungan antara HUS dengan infeksi usus oleh *Escherichia coli* yang menghasilkan verositotoksin atau shiga toxins (Stx). Secara klinis TTP ditandai oleh *pentad*: trombositopenia, anemi hemolitik mikroangiopati, kelainan neurologis, gagal ginjal dan demam. Sementara pada HUS, gagal ginjal yang berat merupakan gambaran klinis yang menonjol. Namun perbedaan klinis antara TTP dan HUS tidak selalu dapat dibedakan dengan jelas.¹⁻³

HUS terutama menyerang anak-anak, dengan perjalanan klinis yang bervariasi dari sub klinis sampai mengancam nyawa. Merupakan penyebab tersering gagal ginjal akut pada anak-anak. Pada orang dewasa HUS jarang dijumpai dan biasanya dikaitkan dengan gagal ginjal yang *irreversible*. Akhir-akhir ini dilaporkan peningkatan insiden HUS pada orang dewasa yang diawali oleh diare disertai perbaikan fungsi ginjal.^{2,4,5}

Terdapat dua bentuk presentasi yang khas pada HUS yaitu: 1) bentuk yang dikaitkan dengan diare/HUS (D+), biasanya timbul secara akut setelah diare yang berdarah dan disertai gagal ginjal. 2) bentuk yang tidak dikaitkan dengan diare/bentuk sporadik dan idiopatik/HUS (D-), biasanya onsetnya insidius, sering tanpa penyakit prodromal sebelumnya, disertai hipertensi berat dan gagal ginjal yang ireversibel. Bentuk ini biasanya dijumpai pada orang dewasa, mungkin terjadi postpartum dan kadang-kadang mengenai lebih dari satu anggota keluarga. Perbedaan diantara kedua presentasi HUS ini penting karena perjalanan klinis dan prognosinya berbeda.^{2,5}

1. HEMOLYTIC UREMIC SYNDROM YANG DIKAITKAN DIARE /HUS (D+)

EPIDEMIOLOGI

Merupakan HUS yang paling sering ditemukan, yaitu > 90% kasus pada negara industri. Di USA frekuensinya 0,5 – 2,1 kasus per 100.000 populasi per tahun. Insiden puncak pada anak < 5 tahun yaitu sekitar 6,1 kasus per 100.000 populasi per tahun. Insiden pada usia < 15 tahun per 100.000 populasi adalah sekitar 0,01 kasus di Inggris, 1,25 kasus di Skotlandia, dan 1,44 kasus di Kanada. Pada anak-anak HUS dijumpai sama antara laki dan perempuan, sementara pada orang dewasa lebih banyak didapatkan pada perempuan. Merupakan penyebab gagal ginjal pada anak yang paling sering dan dikaitkan dengan prodromal diare sehingga disebut HUS (D+). Dimana antara 75 – 100% kasus terjadi setelah infeksi saluran cerna oleh *E. coli* yang menghasilkan verositotoksin/*shiga toxin*, utamanya strain *E. coli* O157:H7. Strain ini pertama kali dijelaskan mengakibatkan kolitis berdarah dan HUS pada tahun 1983, kemudian akhir-akhir ini menjadi masalah kesehatan yang serius dan terjadi peningkatan cepat kasus yang dilaporkan. *Outbreak* terbesar dan paling

serius adalah *outbreak* yang terjadi di sentral Skotlandia pada tahun 1996 dimana 496 orang terinfeksi, 27 berkembang menjadi HUS dan 18 orang meninggal. Infeksi oleh serotype *E. coli* yang lain, *shigella*, dan mikroba lainnya juga dapat mengakibatkan HUS pada anak dan orang dewasa. Diare dan infeksi saluran nafas atas merupakan faktor pencetus yang paling sering.^{2,4,7,8}

PATOGENESIS

Injuri sel endotel vaskuler merupakan patogenesis sentral pada semua bentuk HUS, namun terdapat semakin banyak bukti adanya injuri sel tubulus renalis pada HUS (D+). Terdapat beberapa faktor yang mengakibatkan aktivasi sel endotel yaitu antibodi antiendotelial, kompleks imun, lipopolisakarida, toksin, komplemen, dan obat-obatan. Terjadi ekspresi *tissue factor* dan *tissue-plasminogen activator-inhibitor*. Demikian pula terjadi sintesis dan sekresi faktor *von Willebrand* dalam jumlah yang banyak, sehingga timbul agregasi platelet melalui ikatan pada integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ pada permukaan platelet dan ikatan pada matrik endothelial. Efek aktivasi sel endotel tadi menimbulkan lima perubahan penting meliputi hilangnya integritas vaskuler, ekspresi molekul adhesi-leukosit, produksi sitokin, upregulasi molekul HLA, dan terjadi perubahan fenotip dari keadaan antikoagulan menjadi keadaan prokoagulan.^{1-3,7}

Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) merupakan penyebab utama kolitis hemoragik dan penyebab sebagian besar kasus HUS. *STEC toxins* juga disebut *Shiga-like toxins* karena serupa *Shiga toxin* (Stx) yaitu exotoxin yang dihasilkan *Shigella dysenteriae* type 1. Pada manusia strain STEC menghasilkan Stx 1, Stx2, and variants (Stx2c, Stx2e). STEC berkoloni pada mukosa kolon, kemudian menempel pada vili mukosa dan melepaskan Stx. Tidak jelas apakah Stx dilepaskan hanya sekali atau berkali-kali ataupun secara kontinyu, karena Stx ini tidak dapat dideteksi dalam serum.

Inflamasi pada kolon mengakibatkan terjadinya absorpsi Stx dan lipopolisakarida dari saluran cerna secara sistemik.^{1-3,9}

Shiga toxin merupakan bagian dari kelompok *ribosomal inhibitory protein* (RIP) yang merupakan toksin yang paling poten bagi manusia. Toksin terdiri dari 5 subunit-b dan satu subunit-a dengan berat 70-kD. Toksin subunit-b terikat pada reseptor *globotriaosylceramide* (Gb3) di membran glomerulus, kolon, epitel serebral atau sel endotel mikrovaskuler, sel mesangial renal dan sel tubulus renalis serta pada platelet dan monosit. Perbedaan ekspresi Gb3 pada kapiler glomerulus dibandingkan dengan sel endotel lainnya mungkin dapat menjelaskan mengapa injuri ginjal yang dominan. Sedangkan toksin subunit-a memblokir sintesis protein pada ribosom. Pada ginjal manusia, reseptor Gb3 lebih banyak terdapat pada korteks dibandingkan pada medula renalis.^{1-3,6,9}

Peranan sentral injuri sel endotel didasarkan gambaran pada pemeriksaan histologis dan ultrastruktural yang memperlihatkan sel endotel yang bengkak dan rusak. Injuri sel endotel mengakibatkan membran basalis yang bersifat trombogenik terpapar sehingga terjadi aktivasi platelet dan trombosis lokal pada intravaskuler. Lesi utama yang terlihat pada pasien yang meninggal setelah beberapa hari onset HUS Stx adalah adanya trombi glomerulus yang meluas ke dalam arteriole. Terjadinya injuri sel endotel bisa akibat mekanisme inflamasi maupun non inflamasi. Bukti peranan inflamasi adalah ditemukannya leukositosis pada fase awal penyakit, adanya infiltrasi leukosit pada glomerulus, dan adanya gambaran aktivasi netrofil. Lipopolisakarida yang dihasilkan STEC mengaktifkan netrofil sehingga akhirnya melepaskan *tumor necrosis factor* (TNF- α), interleukin-1, elastase, dan radikal bebas. Adesi leukosit distimulasi oleh Stx 1. Secara *invitro* Stx mempengaruhi interaksi antara leukosit dan endotel dan meningkatkan adesi leukosit melalui proses *upregulasi* protein adhesif pada permukaan sel endotel.

TNF- α atau LPS bersama-sama dengan Stx mungkin bekerja secara sinergis dalam merusak endotel vaskuler. Monosit juga dapat merangsang pelepasan sitokin (*interleukin-1* dan TNF- α) yang juga dapat merusak sel endotel.^{2,3,9,10}

Trombositopenia terjadi akibat kombinasi destruksi platelet, peningkatan konsumsi, proses sekuestrasi di hati dan limpa, dan agregasi intrarenal. Disamping itu kelainan pada *anti-platelet-aggregating agents* (prostaglandin I₂ [PGI₂]), *platelet-aggregating agents* (thromboxane A₂ [TXA₂]) dan multimer *von Willebrand factor* (vWF) juga memegang peranan untuk terjadinya trombositopenia. Defek produksi PGI₂ memegang peranan pada HUS (D+), sementara kelainan sintesis PGI₂ memegang peranan pada HUS (D-). Kadar TXA₂ meningkat selama stadium akut HUS sehingga meningkatkan agregasi platelet. Faktor lain yang meningkatkan agregasi platelet adalah multimer vWF besar. Secara *in vitro*, multimer besar ini memiliki kemampuan yang lebih besar untuk menimbulkan agregasi platelet dibandingkan multimer pada plasma normal yang ukurannya lebih kecil. Kesemuanya itu mengakibatkan masa hidup platelet memendek dan platelet yang bersirkulasi ada dalam kondisi *exhausted* dan degranulasi. Aktivasi platelet menetap beberapa minggu setelah jumlah platelet kembali kearah normal. Aktivasi platelet mungkin menurunkan proses fibrinolisis lokal di glomerulus melalui pelepasan PAI-1. Ditemukan peningkatan kadar PAI-1 pada sera pasien dengan HUS.^{2-5,9}

Fragmentasi eritrosit sebagian disebabkan akibat pelepasan radikal bebas oleh netrophil yang menimbulkan peroksidasi lipid pada membran sel eritrosit. Membran eritrosit menjadi lebih kaku dan mudah rusak ketika melewati pembuluh darah mikro yang tersumbat oleh fibrin. Sitokin yang dilepaskan leukosit juga merusak membran eritrosit. Hal ini menimbulkan terjadinya anemia hemolitik mikroangiopati.^{2-5,9}

Pemeriksaan koagulasi memperlihatkan *prothrombin and partial thromboplastin times* yang normal, faktor V dan faktor VII yang normal atau meningkat, dan *turnover* fibrinogen normal dan *fibrinogen degradation product* yang meningkat. Terdapat gangguan pada sistem antitrombotik disertai penurunan *prostacyclin*, *thrombomodulin*, *tissue plasminogen activator*, dan *heparin-like molecules* yang akan mengaktivasi *antithrombin III*. Selain itu juga terjadi peningkatan kadar substansi protrombotik pada serum seperti *tissue factor*, *platelet activating factor*, *tissue plasminogen activator inhibitor-I (PAI-1)*, *von Willebrand factor*, dan *thromboxane A2*.^{2-5,9,10}

HISTOPATOLOGI

Gambaran histologis awal pada ginjal menunjukkan infiltrasi leukosit dan trombi. Gambaran ini menghilang setelah beberapa minggu. Biopsi yang dikerjakan lebih dari 2 minggu setelah onset memperlihatkan kapiler glomerulus yang melebar, pembengkakan sel endotel dan disertai nekrosis arteriolar (*thrombotic glomerulopathy*). Pentingnya injuri tubulointertisial telah ditekankan, apalagi adanya kenyataan banyak pasien dengan anuria. Pasien oligouria yang diikuti proteinuria persisten, hipertensi dan atau insufisiensi renal kronik, lebih sering mengalami *focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)* dibandingkan menjadi *diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis* atau *diffuse glomerulosclerosis*.^{2,3,9,11} Gambaran histologis pada HUS (D-) mengenai endotel pembuluh darah preglomerulus dan beberapa diantaranya disertai proliferasi intimal dan stenosis luminal berat yang mengenai arteriole dan arteri interlobuler (*arterial thrombotic microangiopathy*). Didapatkan pelebaran pada ruang subendotelial dan mengandung deposit fibrin sehingga sel endotelial glomerulus terpisah dari membran basalis.^{2,3}

GAMBARAN KLINIS

E. coli merupakan patogen yang sangat virulen, sekitar 50-100 organisme sudah dapat menimbulkan penyakit. Periode inkubasi sampai timbulnya diare adalah 1-8 hari dengan rata-rata 3 hari. Gambaran klinis HUS (D+) akibat *E. coli* O157:H7 adalah adanya nyeri/kram pada abdomen dan *watery diarrhoea* yang diikuti diare berdarah dengan sedikit peningkatan leukosit pada feses. Demam jarang lebih dari 38° C. Gambaran klinis HUS biasanya timbul 6-10 hari setelah diare dan sering dijumpai pada anak < 5 tahun dan pada umur > 65 tahun. Sebagian besar pasien pulih kembali, walaupun sekuela lambat seperti striktur kolon dan pankreatitis kronik kadang-kadang ditemukan. Sekitar 3 sampai 20% berkembang menjadi HUS dengan berat yang bervariasi. Sampai 50% pasien HUS (D+) memerlukan terapi pengganti ginjal, dimana diantaranya 5% mengalami gagal ginjal kronik, dan 3-5% meninggal. Diantara pasien yang pulih kembali, antara 15-40% menunjukkan bukti adanya kerusakan ginjal persisten disertai proteinuria dan atau hipertensi. Komplikasi neurologis akut, seperti *cerebrovascular accident*, kejang dan koma terjadi pada sekitar 25% pasien HUS (D+). Faktor prediktor beratnya HUS diantaranya peningkatan leukosit, adanya prodromal gastrointestinal yang berat, timbulnya anuria diawal perjalanan penyakit, dan umur dibawah 2 tahun. Angka kematian berkisar 3-5%.^{2,6,12,13} Walaupun HUS dipertimbangkan mengenai ginjal secara eksklusif, keterlibatan organ lain juga dijumpai.^{2-6,12,13}

a. Manifestasi renal: Produksi urin biasanya menurun, walaupun gagal ginjal non oligourik juga ditemukan. Sering dijumpai hematuria mikroskopik, kadang dapat terjadi *gross* hematuria. Biasanya urin mengandung 1-2 gram protein/24 jam, namun dapat terjadi proteinuria sampai 10 gram/hari, dan pasien menunjukkan gambaran sindrom nephrotik atau menjadi nephrotik selama fase awal penyembuhan. Derajat gagal ginjal bervariasi mulai derajat sedang sampai yang membutuhkan tindakan dialisis.

- b. Sistem kardiovaskuler: Pasien dengan HUS (D+) biasanya normotensif, tetapi pada kasus sporadik/ HUS (D-) bisa didapatkan hipertensi berat disertai retinopati dengan eksudat atau hemoragik. Keterlibatan jantung yang berat jarang ditemukan, namun dapat mengakibatkan gagal jantung akibat kardiomiopati (post partum) maupun miokarditis.
- c. Sistem saraf pusat: Sering diawali dengan munculnya letargi dan iritabilitas secara mendadak. Gejala lainnya meliputi: ataksia, koma, kejang, edem serebri, hemiparesis dan tanda neurologis fokal lainnya. Gejala tadi mungkin akibat iskemi serebri oleh karena mikrotrombi, efek hipertensi berat, dan kadang hiponatremia, kesemuanya ini dapat mengganggu fungsi sistem saraf pusat. Penyembuhan sering disertai sisa injuri yang mengakibatkan terjadinya hambatan perkembangan, defisit motor fokal, dan gangguan dalam belajar dan tingkah laku.
- d. Manifestasi gastrointestinal: Pada kasus yang sangat berat dapat terjadi infark/perforasi usus besar akibat penyakit mikrovaskuler yang berat. Pasien dengan kolitis berat dapat mengalami prolaps rektum. Diagnosis banding pada anak-anak meliputi kolitis hemoragik, intususepsi, atau HSP, sementara pada orang dewasa meliputi kolitis inflamasi atau iskemik. Bisa dijumpai hepatosplenomegali, infark pankreas sampai terjadi ketergantungan terhadap insulin dan keterlibatan esofagus sampai mengakibatkan striktur.
- e. Hematologi: Hemolisis terjadi pada semua pasien HUS. Dapat terjadi dengan cepat yang mengakibatkan penurunan hematokrit secara cepat. Jumlah platelet biasanya turun $< 40.000/\text{mm}^3$. Sering ditemukan adanya petekie, purpura dan pembesaran darah dari tempat suntikan pada vena.
- f. Tanda infeksi : Demam dijumpai pada 5-20% pasien. Terdapatnya demam, leukositosis atau keduanya merupakan prognostik kearah terjadinya HUS yang lebih berat.

GAMBARAN LABORATORIS

Gambaran hasil pemeriksaan kimia darah menunjukkan peningkatan BUN dan kreatinin, penurunan kadar bikarbonat dan sodium, dengan kadar kalium bisa meningkat atau menurun. Juga didapatkan peningkatan kadar LDH, bilirubin, enzim hati dan kadar asam urat, dengan sedikit penurunan kadar protein dan albumin. Hasil urinalisis menunjukkan hematuri dan proteinuria.²⁻⁶

Anemi pada HUS mungkin berat dengan gambaran anemi hemolitik meliputi retikulositosis, peningkatan bilirubin indirek, penurunan haptoglobin dan peningkatan kadar laktat dehidrogenase (LDH). Kadar hemoglobin bisa turun dengan cepat sampai 3 gr/dl, dengan median 7-9 gr/dl. *Coomb test* menunjukkan hasil negatif dengan gambaran darah tepi memperlihatkan sel darah merah yang rusak dan mengalami fragmentasi (schistosit/sperosit). Enzim sel darah merah dan fragilitas osmotik dalam batas normal. Hemolisis biasanya berlangsung 1-3 minggu.^{2-6,9}

Trombositopenia berkisar dari ringan sampai berat. Jumlah platelet bisa turun sampai $5-20 \times 10^9/\text{L}$, dan biasanya sekitar $50 \times 10^9/\text{L}$, namun 50% kasus didapatkan jumlah platelet $> 100 \times 10^9/\text{L}$. Berat dan lamanya trombositopenia tidak berhubungan dengan beratnya penyakit dan biasanya membaik dalam 7-20 hari. Trombositopenia pada HUS jarang mengakibatkan terjadinya perdarahan spontan. Bisa didapatkan leukositosis dengan jumlah leukosit $> 20 \times 10^9/\text{L}$ dan bisa mencapai $30 \times 10^9/\text{L}$. Pada HUS (D+) leukositosis $> 20 \times 10^9/\text{L}$ dikaitkan dengan prognosis yang buruk. *Fibrinogen degradation product* mungkin meningkat, sedangkan tes pembekuan (*protrombin time* dan *activated partial tromboplastin time*) normal. DIC sangat jarang terjadi. Kadar komplemen sebaiknya diperiksa, dimana C3 seringkali dijumpai rendah baik pada HUS (D+) dan dikaitkan dengan prognosis buruk, maupun pada HUS (D-) yang dikaitkan dengan tipe familial atau penyakit yang rekuren.^{2-6,9}

Metode standar untuk kultur dan isolasi *E. coli* O157:H7 adalah memakai piringan sorbitol MacConkey (SMAC) agar. Kultur biasanya memberi hasil negatif jika dikerjakan 7 hari setelah diare. Toksin shiga juga mungkin dapat dideteksi dengan test antibodi spesifik, studi gen, dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).^{2,11}

DIAGNOSIS

Diagnosis HUS ditegakkan berdasarkan ditemukannya *triad* anemia hemolitik mikroangiopati (*coomb test* negatif), trombositopenia, dan gagal ginjal akut. HUS harus dipertimbangkan dan dieksklusi pada semua kasus gagal ginjal akut, khususnya yang dikaitkan dengan diare dan atau hipertensi berat. Diagnosis infeksi *E coli* O157:H7 melalui kultur feses dengan media sorbitol-MacConkey agar dan menemukan antigen O157:H7. Juga dapat dideteksi antibodi terhadap lipopolisakarida O157 dari sera pasien fase konvalesen walau pemakaiannya terbatas pada penyakit akut dan tidak tersedia secara luas. Tes deteksi cepat *E. coli* O157:H7 dan *shiga-like toxins* pada feses sedang dikembangkan.^{2-6,11}

PENANGANAN

Identifikasi infeksi dan diagnosis HUS secara dini sangat penting. Belum ada konsensus yang jelas menyangkut pemberian antibiotika pada infeksi *E. coli* dan belum jelas apakah pemberian antibiotik diawal penyakit bermanfaat atau bahkan mungkin meningkatkan risiko terjadinya HUS. Suatu meta-analisis terakhir, tidak menemukan peningkatan risiko HUS setelah pemberian antibiotik pada enteritis akibat *E. coli* O157:H7. Studi *in vitro* dan pada binatang coba, memperlihatkan waktu dan lama pemberian serta kelas antibiotik yang diberikan berkaitan dengan risiko

terjadinya HUS. Beberapa studi menunjukkan, terapi antibiotik di awal onset enteritis memberikan efek protektif. Terapi antibiotik sangat bermanfaat pada enteritis akibat *Camphylobacter jejuni*, *traveler's diarrhea* oleh enterotoxigenic *E. coli*, dan shigelosis. Berdasarkan kelas antibiotik, trimethropim-sulfamethoxazole dan golongan β -laktam dikaitkan dengan peningkatan risiko HUS.^{2-6,9,14}

Di awal penyakit, obat antimotilitas merupakan kontraindikasi oleh karena dapat meningkatkan risiko HUS. Terapi utama adalah bersifat suportif meliputi keseimbangan cairan dan elektrolit, kontrol hipertensi, dukungan nutrisi, dan bila diperlukan terapi pengganti ginjal. Harus dilakukan monitoring kemungkinan terjadinya komplikasi seperti kolitis iskemik, gangguan fungsi miokard, dan pankreatitis. Bukti akan manfaat *plasma exchange* ataupun infus plasma masih sedikit. *Plasma exchange* digunakan pada kasus dengan komplikasi. Terapi spesifik dengan resin pengikat toksin dan vaksin toksoid sedang dalam penelitian. Di masa depan, tindakan pencegahan dan kebijakan kesehatan masyarakat yang baik merupakan hal yang terpenting.^{2-7,9}

2. HEMOLYTIC UREMIC SYNDROM YANG TIDAK DIKAITKAN DIARE / HUS (D-)

Terdapat beberapa bentuk HUS (D-), diantaranya yaitu:

a. Idiopatik

HUS idiopatik juga dikenal sebagai HUS sporadik/atipikal mencakup sekitar 5 – 10% dari seluruh kasus HUS. Perjalanan penyakitnya biasanya insidius, meskipun bisa muncul setelah infeksi saluran nafas bagian atas. Dapat mengenai semua usia dan insidennya tidak mengenal musim. Sering dengan hipertensi berat dan angka mortalitasnya lebih tinggi dari pada HUS (D+). Keterlibatan ginjal sangat menonjol

ditandai dengan proteinuria yang signifikan dan uremia. Penyakit ini dapat mengalami kekambuhan baik pada ginjal yang asli ataupun ginjal *allograf*. Seperti namanya, maka penyebabnya belum diketahui. Penelitian terakhir difokuskan pada gangguan fungsi modulator jalur komplemen. Sebagian besar pasien mengalami defisiensi atau defek komplemen faktor H. Faktor H merupakan plasma protein dengan berat 150-kD yang mengandung 20 unit homolog yang disebut *short consesus repeats* (CSRs) yang masing-masing terdiri dari 60 asam amino. Normalnya faktor H melindungi sel host dari kerusakan *accidental* oleh jalur komplemen alternatif. C3bBb, suatu *convertase* C3 pada jalur alternatif, mengakibatkan peningkatan pembentukan molekul C3 pada permukaan sel yang suseptibel. Faktor H mengatur proses tadi dengan cara memindahkan Bb dari C3b, sehingga memungkinkan pemecahan dan inaktivasi C3 oleh faktor I (C3b *inactivator*). Laporan kasus sering memperlihatkan kadar C3 yang rendah, hal ini menunjukkan terjadi aktivasi berlebihan jalur komplemen alternatif. Adanya defisiensi atau disfungsi faktor H menimbulkan overaktivasi C3 yang mungkin memicu injuri glomerulus melalui *autoantibody-mediated* atau *immune-complex-mediated*. Akibatnya terjadi kerusakan dan deskuamasi pada sel endotel glomerulus, terpaparnya subendotelium glomerulus, adesi dan agregasi platelet, peningkatan *tissue factor* lokal disertai aktivasi dan terikatnya faktor VII, dan terbentuknya trombin disertai formasi polimer fibrin. Faktor etiologi lainnya diantaranya disfungsi metabolisme prostasiklin, kelainan multimer faktor *von Willebrand*, kelainan *platelet-activating factor* dan *tissue plasminogen activator inhibitor type-1*.^{1-6,9}

b. Familial

Secara fenotip HUS familial sangat mirip dengan HUS idiopatik. Mungkin diturunkan baik dalam bentuk autosomal resesif maupun autosomal dominan. Pada bentuk autosomal resesif, onset penyakit biasanya

awal dengan insiden puncak pada bayi. Anak yang sakit mungkin mengalami episode rekuren. Bentuk autosomal resesif dikaitkan dengan kadar faktor H sebesar 10-50% dari kadar normal sebagai akibat lipatan protein yang menyimpang dan penurunan sekresi, dengan kadar C3 yang rendah. Pada bentuk autosomal dominan terdapat gangguan protein faktor H secara fungsional, dengan kadar antigenik serum yang normal, kadar C3 serum normal, dapat mengenai semua umur dan mungkin dicetuskan oleh infeksi atau kehamilan. Hipertensi berat merupakan gambaran klinis utama dan dijumpai pada 80% kasus autosomal dominan dan pada 40% kasus autosomal resesif. Biasanya tanpa prodromal diare, dengan prognosis buruk dan angka kematian tinggi, lebih dari 50%. Penanganan meliputi kontrol agresif terhadap tekanan darah, khususnya dengan *ACE inhibitor*, menjaga keseimbangan cairan dan *plasma exchange*.^{1,2,6,9}

c. Transplantasi

Baik HUS *denovo* maupun HUS rekuren dapat terjadi setelah transplantasi ginjal. HUS merupakan efek samping yang sudah *established* setelah pemberian siklosporin dan tacrolimus (FK506). Faktor risiko lainnya meliputi rejeksi akut, infeksi CMV (*cytomegalovirus*), dan transplantasi pankreas secara simultan. Terapi meliputi penghentian obat, pemberian kortikosteroid intravena, dan menggunakan obat imunosupresif yang lain. HUS juga dapat terjadi pada transplantasi sumsum tulang, dimana 6-26% pasien menunjukkan bukti adanya mikroangiopati. Penyebabnya belum jelas, mungkin berkaitan dengan kerusakan endotel, sekunder akibat iradiasi seluruh tubuh, kondisioning kemoterapi yang intensif, terapi siklosporin, infeksi CMV, atau penyakit *graft versus host*. Penanganan bersifat suportif meliputi terapi pengganti ginjal, mengatasi hipertensi dengan *ACE inhibitor*, dan menghentikan pemberian siklosporin. Pemberian plasma segar beku mungkin bermanfaat, tetapi terapi ini biasanya gagal pada bentuk penyakit yang fulminan dan prognosisnya buruk.²⁻⁶

d. Drugs related

Selain siklosporin dan tacrolimus, beberapa obat sitotoksik yang digunakan pada kemoterapi menimbulkan komplikasi berupa sindrom yang disebut dengan C-HUS atau *cancer-chemotherapy* HUS. Obat tersebut diantaranya mitomicin C, 5-fluorourasil, dan cisplatin baik pemberian sendiri maupun kombinasi dengan daunorubisin, vinblastin dan bleomisin. Gambaran klinisnya adalah hipertensi berat, edema paru (sering setelah tranfusi dengan produk darah), dan kelainan neurologis dengan angka mortalitas yang tinggi (pada beberapa seri sekitar 60 – 70%). Pada pemberian mitomocin C, penyakit ini bersifat *dosed related*, jarang terjadi pada pasien yang mendapatkan dosis kurang dari 30 mg/m², tetapi sering timbul pada dosis diatas 60 mg/m². Angka insidennya antara 2 – 15%, biasanya muncul beberapa minggu atau beberapa bulan setelah pemberian mitomicin C yang terakhir, bahkan sering dijumpai pada saat pasien secara klinis sudah mengalami remisi. Beberapa terapi terbukti efektif, walaupun pemberian *staphylococcal protein-A* secara perfusi untuk membuang kompleks imun disirkulasi tampak lebih efektif daripada *plasma exchange*, dan lebih bermanfaat pada bentuk penyakit yang kurang berat. Obat-obatan lainnya yang mengakibatkan HUS diantaranya kokain, ticlopidin dan quinin.^{2-6,15}

e. Pregnancy related

Insiden HUS pada kehamilan mendekati 1 per 25.000. Biasanya timbul pada masa peripartum atau dalam beberapa minggu setelah persalinan sehingga dikenal sebagai gagal ginjal post partum. Bila muncul pada trimester ketiga kehamilan, sulit dibedakan dengan pre eklampsia berat, seperti sindrom *HELLP* (hemolisis, peningkatan ensim hati dan trombositopenia). Pada sindrom pre eklampsia cenderung dikaitkan dengan derajat anemi hemolitik yang kurang berat, nekrosis sel hati dan perbaikan yang cepat setelah persalinan. Gambaran HUS akibat kehamilan meliputi hipertensi berat, gejala

neurologis, demam dan gagal ginjal yang membutuhkan terapi pengganti ginjal. Pemberian *plasma exchange* dapat meningkatkan angka harapan hidup, namun angka kematian ibu tetap antara 5-20%, disertai komplikasi berupa persalinan prematur dan kematian janin dalam kandungan (sekitar 30%). Pemantauan jangka panjang sangat penting karena dikemudian hari dapat terjadi gagal ginjal dan hipertensi. Angka kekambuhannya sekitar 50% pasien, terjadi tidak hanya pada saat kehamilan berikutnya, tetapi juga bisa timbul kapan saja.²⁻⁷

f. Malignancy related

HUS juga dikaitkan dengan keganasan, khususnya adenokarsinoma. Pasien dengan tumor gaster primer maupun penyakit metastase juga termasuk risiko tinggi.²⁻⁶

g. HIV related

Terdapat beberapa bentuk nefropati dan mikroangiopati trombotik dengan gambaran klinis seperti HUS idiopatik yang dikaitkan dengan infeksi HIV. Insiden HUS pada pasien dengan infeksi HIV diperkirakan sekitar 1% dan biasanya muncul pada penyakit stadium lanjut. Infeksi HIV harus dipertimbangkan sebagai diagnosis banding HUS pada kelompok risiko tinggi dan pada pasien di daerah dengan prevalensi HIV yang tinggi. Terdapatnya antigen p24 pada sel endotel mungkin mencerminkan efek sitopatik virus secara langsung atau akibat gangguan fungsi sel endotel. Adanya infeksi CMV secara bersamaan juga dikaitkan dengan HUS. Keterlibatan saraf dan hipertensi berat merupakan gambaran klinis yang menonjol. Tindakan *plasma exchange* dapat mengembalikan fungsi ginjal, namun secara keseluruhan prognosisnya buruk dimana sedikit pasien yang masih bertahan hidup dari satu tahun setelah diagnosis. *ACE inhibitor* merupakan terapi pilihan untuk hipertensi, seperti juga pada bentuk nefropati akibat infeksi HIV yang lainnya.^{2,4,8}

h. Penyebab infeksi lainnya

Infeksi bakteri non diare kadang dikaitkan dengan HUS. *Pneumokokus* dan beberapa spesies *Clostridia* dapat menghasilkan neuraminidase yang akan merusak asam sialic dari membran sel sehingga terjadi paparan antigen *Thomsen-Friedenreich* pada sel eritrosit, platelet dan sel glomerulus. Antibodi IgM yang terdapat pada sebagian besar plasma menyebabkan terjadinya aglutinasi, injuri sel endotel dan HUS. Pada kasus ini tindakan *plasma exchange* merupakan kontraindikasi dan modalitas terapinya adalah *washed red cells* dan antibiotik. Kesulitan dalam *red cell typing* dan gambaran darah tepi yang menunjukkan adanya aglutinasi maupun fragmentasi sel eritrosit merupakan petunjuk dalam menegakkan diagnosis.^{2-6,8}

i. Kelainan imunologis

HUS dilaporkan terkait dengan SLE, sindrom antifosfolipid primer, dan suatu variasi dari glomerulonefritis.²⁻⁶

TERAPI PADA HUS (D-)

Terapi pada HUS (D-) berdasarkan beberapa *Randomized Clinical Trial* yang sudah dilakukan diantaranya:^{2-6,8,9,12}

- Suportif

Terapi suportif yang diberikan meliputi keseimbangan cairan, tranfusi darah dan terapi pengganti ginjal. Pada pasien dengan oligourik, pemberian cairan harus hati-hati untuk menghindari overload dan mungkin diperlukan pemasangan CVP monitor. Tranfusi platelet dihindari, kecuali ada bukti terjadi perdarahan. Pasien dengan perburukan fungsi ginjal harus diberikan terapi pengganti ginjal.

- Terapi plasma

Studi sebelumnya tentang efikasi terapi plasma pada HUS sulit diinterpretasikan karena disertakannya

pasien dengan TTP yang memberikan respon baik terhadap pemberian *plasma exchange*. Meskipun demikian *plasma exchange* direkomendasikan pada sebagian besar bentuk HUS (D-).

- Kortikosteroid

Pemberian kortikosteroid masih kontroversi. Pada studi restropektif kecil, pemberian kortikosteroid tidak memberikan efek yang signifikan pada *survival* maupun pada kebutuhan terhadap terapi pengganti ginjal.

- Terapi hipertensi

ACE inhibitor merupakan terapi pilihan. Nefrektomi bilateral disarankan pada HUS (D-) yang berat dengan manifestasi penyakit yang luas dan tidak responsif terhadap tindakan *plasma exchange*. Suatu seri pada 4 pasien, dimana 3 diantaranya dengan hipertensi yang resisten terhadap *ACE inhibitor*, tindakan nefrektomi bilateral mengakibatkan terjadinya remisi hematologis dan klinis yang komplisit dalam 2 minggu.

- Transplantasi ginjal

Transplantasi ginjal aman dikerjakan pada pasien gagal ginjal sekunder akibat HUS (D+), dengan risiko kekambuhan yang kecil. Sebaliknya pada pasien HUS (D-), 30-50% mengalami kekambuhan, biasanya dalam 2 bulan pertama dan sering kali dalam 2 minggu pertama setelah transplantasi. Apabila terjadi kekambuhan, biasanya sebagian besar *graft* akan hilang walaupun diberikan terapi *plasma exchange*. Keadaan ini merupakan cermin dari buruknya *2-years overall graft survival rate* yang hanya sebesar 35%. Pada kondisi ini tindakan nefrektomi *graft* jangan ditunda. Rejeksi vaskuler akut secara klinis dan histologis mungkin sulit dibedakan dengan HUS yang rekuren.

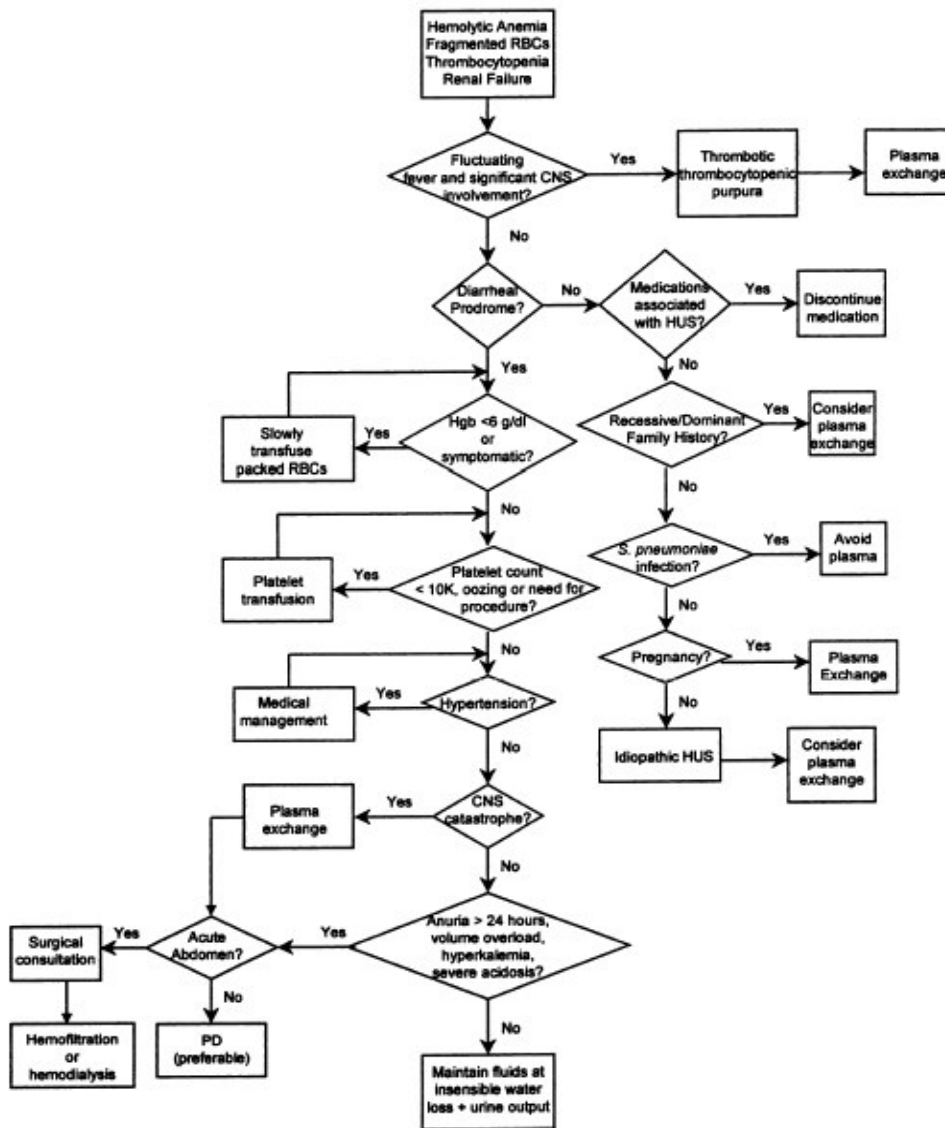
PROGNOSIS

Sebelum diperkenalkan dialisis peritoneal secara dini, sebanyak 30% anak dengan HUS meninggal akibat

overload cairan, gangguan metabolik, dan uremia. Setelah segera dilakukan intervensi dengan dialisis, angka mortalitas membaik dari 30% menjadi 5% dan laporan terakhir menyebutkan *acute mortality rate* sekitar 4 – 12%. Perbaikan hasil tersebut terutama berkaitan dengan penanganan gagal ginjal akut yang lebih baik. Prognosis jangka panjang sangat tergantung pada gambaran patologi pada spesimen awal biopsi.

Sekuela lambat dijumpai pada 90% pasien dengan *cortical necrosis* dan 60% pasien dengan thrombi > 50% pada glomerulus. Lamanya periode anuria merupakan prediktor penting terjadinya gagal ginjal kronis. Pasien dengan anuria pada fase awal penyakit harus di *follow-up* selama beberapa tahun untuk memonitor ekskresi protein, hipertensi dan peningkatan kreatinin serum.^{3,9,12}

Algoritme penanganan HUS secara umum tampak pada gambar 1 dibawah.⁹



Gambar 1. Algoritme penanganan HUS⁹

RINGKASAN

HUS merupakan suatu sindrom klinis yang ditandai oleh *triad* gagal ginjal progresif, anemia hemolitik mikroangiopati (*coomb test* negatif) dan trombositopenia. Terutama menyerang anak-anak dengan perjalanan klinis yang bervariasi dari sub klinis sampai mengancam nyawa. Terdapat dua bentuk presentasi yang khas pada HUS yaitu: bentuk yang dikaitkan dengan diare/HUS (D+) dan bentuk yang tidak dikaitkan dengan diare/bentuk sporadik dan idiopatik/HUS (D-). Perbedaan diantara kedua presentasi HUS ini penting karena perjalanan klinis dan prognosinya berbeda. Injuri sel endotel merupakan patogenesis sentral dari sindrom ini. Penanganan bersifat suportif seperti menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit, dukungan nutrisi, kontrol hipertensi, dan menghentikan pemberian agen/obat yang diduga sebagai pencetus. Terapi pengganti ginjal, tranfusi darah dan plasma exchange dipertimbangkan diberikan pada kasus yang berat. Sebelum diperkenalkan dialisis peritoneal secara dini, 30% anak dengan HUS meninggal dan tindakan intervensi dini dengan dialisis, angka mortalitas membaik dari 30% menjadi 5%. Laporan terakhir menyebutkan *acute mortality rate* sekitar 4 – 12%.

DAFTAR RUJUKAN

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Eng J Med 2002;347:589-600.
2. Warwicker P, Goodship THJ. Haemolytic uraemic syndrome. In: Warrel DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ, editors. Oxford textbook of medicine. 4th ed. New York: Oxford press; 2003.p.20-6
3. Ruggenti P, Ceruti M, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, and acute cortical necrosis. In: Robert W Schrier, editor. Disease of the kidney & urinary tract. 8th ed. New York: Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins; 2007.p.719-41.
4. Shapiro W. Hemolytic uremic syndrome. Available at <http://www.emedicine.com/EMERG/topic238.htm>. Accessed on: Oct 28th, 2008.
5. Parmar MS. Hemolytic uremic syndrome. Available at <http://www.emedicine.com/MED/topic980.htm>. Accessed on: Oct 28th, 2008.
6. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome. N Eng J Med 1995;333:364-8
7. Neild GH. Hemolytic uremic syndrome. In: Ledingham JGG, Warrell DA, editors. Concise oxford textbook of medicine. New York: Oxford press; 2000.p. 128-35.
8. Chang HGH, Tserenpuntsag B, Kacica M, Smith PF, Morse DL. Hemolytic Uremic syndrome incidence in New York. Emerging infectious diseases. available at www.cdc.gov/eid. Accessed on: Oct 28th, 2008.
9. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. American Society of Nephrology 1998;12:1127-33.
10. Grabowski EF. The hemolytic uremic syndrome-toxin, thrombin and thrombosis. N Eng J Med 2002;346:58-61.
11. Karch H, Bielaszewska M. Sorbitol-fermenting shiga toxin-producing Escherichia coli O157:H2 strains: epidemiology, phenotypic and molecular characteristics, and microbiological diagnosis. Journal of Clinical Microbiology 2001;39:2043-9.
12. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. A systematic review, meta-

- analysis, and meta-regression. JAMA 2003;290:1360-70.
13. Razzaq S. Hemolytic uremic syndrome; an emerging health risk. Am Fam Physician 2006;74:991-6.
 14. Safdar N, Gangnon RD, Said A, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of escherichia coli O157:H7 enteritis. A meta-analysis. JAMA 2002;288:996-1001.
 15. Wu DC, Liu JM, Chen YM, Yang S, Liu SM, Chen LT, Peng JW. Mitomycin-C induced hemolytic uremic syndrome: a case report and literature review. Jpn J Clin Oncol 1997;27:115-8.
-