



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRİTİK ÇOCUK HASTALARDA FERRİTİN VE  
SOLUBLE İNTERLÖKİN 2 RESEPTÖR  $\alpha$   
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI, PROGNOZ  
ÜZERİNE ETKİLERİNİNDEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İlknur Pençe

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KRİTİK ÇOCUK HASTALARDA FERRİTİN VE  
SOLUBLE İNTERLÖKİN 2 RESEPTÖR  $\alpha$   
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI, PROGNOZ  
ÜZERİNE ETKİLERİNİNDEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İlknur Pençe**

**Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Seher Erdoğan**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2024**

## TEŞEKKÜR

En zorları kolaylaştıran ve sevdiren, hekimlik sanatını bizlere güzelliklerle gösteren, örnek aldığımız canım danışman hocam Doç Dr. Seher Erdoğan'a

Hekimlikteki bilgi birikimiyle örnek aldığımız ustamız, hayatlarımızda iz bırakacak olan, asistanı olmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Betül Sözeri'ye,

Ufkumuzu genişleten, zoru sevdiren ve severek öğreten, kapısını bizler için aralayan ve bizlere kucak açan hocam Prof. Dr. İlke Mungan Akın'a, bizlere daima güvenen ve yanımızda olduğunu hissettiren, örnek aldığım Doç. Dr. Funda Yavanoğlu Atay'a, mesleki becerisini daima takdir ettiğim ve müteşekkir olduğum sevgili Dr. Ceren Tuğrul ve çok güzel bir aile olan çocuk yoğun bakım ekibine,

Yaşadığımız onca zorluğa rağmen bu yolda yürümeye birlikte devam ettiğimiz canım arkadaşlarım Dr. Esra Balbay, Dr. Ezgi Nur Arıv, Dr. Özlem Yüksel Dr. Ayşegül Özyurt, Dr. R. Alkan Albayrak ve eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık hayatımın başlangıcından itibaren beraber güldüğüm beraber ağladığım can dostum Tuğba Çakmaz ve İnci Özkan'a,

Her günümde yanımda olan sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen canım ablam Tevhide Ay Daşdemir, abim Özgür Daşdemir ve canım yeğenlerim M. Ata Daşdemir ile Fatih Alp Daşdemir'e, geniş ailemin sevgili bireyleri Prof. Dr. Sadrettin Pençe ve Doç Dr. Halime Pençe ile sevgili kardeşim H. Kerime Pençe'ye,

İlkokul yıllarımdan itibaren bana inanan, her türlü fedakarlığı yapan, daima örnek aldığım ve hekim olmamı çok isteyen babam İsmail Aksu'ya, fedakarlıklarına minnettar olduğum, her zorluğumda yanımda olan sevgili annem Hafize Aksu'ya ve canım kardeşim ruhumun renkli ve neşeli yanı Edanur Aksu'ya,

Fakülte yıllarımdan itibaren hayranlıkla öğrenme ve öğretme azmine tanıklık ettiğim kalbimin en güzel köşesi, tez sürecinde ve hayat yolunda bana olan desteğini, sevgisi ve merhametini esirgemeyen biricik sevgili eşim, yol arkadaşım Dr. Mahmud Esad Pençe'ye sonsuz teşekkürlerimle ...

Dr. İlknur PENÇE

İstanbul 2024

## İçindekiler Tablosu

TEŞEKKÜR.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	xi
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 FERRİTİN.....	3
2.1.1 Hiperferritinemi.....	4
2.1.2 Hiperferritinemi Nedenleri.....	6
2.2 İNTERLÖKİN-2.....	8
2.3 SOLUBLE İNTERLÖKİN-2 RESEPTÖR A (sIL-2R $\alpha$ ).....	11
2.4 HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ.....	14
2.4.1 Primer HLH.....	14
2.4.2 Sekonder HLH.....	19
2.5 SEPSİS VE SEPTİK ŞOK.....	20
2.5.1 Sepsis Tanımının Tarihsel Gelişimi:.....	20
2.5.2 Sepsis etyolojisi.....	23
2.5.3 Sepsis Hastalarında Hematolojik ve Biyokimyasal Değerlendirme...23	
2.5.4 Sepsis ve septik şok tedavi kriterleri.....	24
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 ETİK KURUL ONAYI.....	26
3.2 ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTALAR.....	26
3.3 KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	27
3.4 SERUMLARIN AYRILMASI.....	28
3.5 SIL-2R $\alpha$ ÖLÇÜMÜ.....	29
3.6 DENEYİN YAPILIŞI.....	29
3.7 İSTATİKSEL ANALİZ.....	29

4	BULGULAR.....	31
4.1	HASTALIKLARIN DEMOGRAFİK DEĞERLENDİRMESİ.....	31
4.2	FERRİTİN VE sIL-2R $\alpha$ KLİNİK PARAMETRELERİYLE KOLERASYONU.....	39
4.3	FERRİTİN VE sIL-2R $\alpha$ 'NİN MORTALİTE TAHMİNİNDE BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	41
4.4	FERRİTİN VE SİL-2'NİN HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ İÇİN BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMES.....	42
5	TARTIŞMA.....	44
6	SONUÇLAR.....	48
	KAYNAKÇA.....	50



## ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: İNTERLÖKİN 2 RESEPTÖRÜ ALT BİRİMLERİ VE AFİNİTELERİ .....	11
ŞEKİL 2: HASTA SEÇİM ŞEMASI.....	27
ŞEKİL 3: DİĞER HASTALIKLAR GRUBU HASTALIK DAĞILIMI . .....	27
ŞEKİL 4 : HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ (HLH), SEPSİS VE DİĞER HASTALIKLARDA FERRİTİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ.....	33
ŞEKİL 5: HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ (HLH), SEPSİS VE DİĞER HASTALIKLARDA sIL-2RA DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ .....	33
ŞEKİL 6: sIL-2RA SEVİYELERİ İLE ÇEŞİTLİ KLİNİK PARAMETRELER ARASINDAKİ PEARSON KORELASYON GRAFİĞİ. ....	39
ŞEKİL 7: KLİNİK VERİ VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE FERRİTİN ARASINDAKİ PEARSON KORELASYON GRAFİĞİ. ....	40
ŞEKİL 8: MORTALİTE TAHMİNİNDE FERRİTİN VE sIL-2RA DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜK KARŞILAŞTIRMASI .....	41
ŞEKİL 9: MORTALİTE ÖNGÖRÜSÜNDEKİ FERRİTİN VE sIL-2R DÜZEYLERİNİN ROC EĞRİSİ ANALİZİ .....	41
ŞEKİL 10: sIL-2R VE FERRİTİN BİYOBELİRTEÇLERİNİN TANISAL KESME DEĞERİ BELİRLEME ANALİZİ. ....	42
ŞEKİL 11: HLH İÇİN FERRİTİN VE sIL-2R'NİN DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜK KARŞILAŞTIRMASI.....	42
ŞEKİL 12:: HLH HASTALIĞI TANISINDA sIL-2R VE FERRİTİN BİYOBELİRTEÇLERİNİN TANISAL KESME DEĞERİ BELİRLEME ANALİZİ. .....	43

## TABLO LİSTESİ

TABLO 1 YAŞA GÖRE FERRİTİN DÜZEYLERİ .....	6
TABLO 2: HLH TANI KRİTERLERİ .....	17
TABLO.3:2001 YILI UZLAŞI RAPORUYLA BELİRLENEN SEPSİS -2 TANI KRİTERLERİ:.....	21
TABLO 4: SEPSİS 2 TANIMLAMASINDA ORGAN DİSFONKSİYONU KRİTERLERİ .....	22
TABLO 5: HASTA GRUPLARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	31
TABLO 6: HASTA GRUPLARINDA LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	32
TABLO 7: HLH, SEPSİS VE DİĞER HASTALIKLARIN KLİNİKLERİNİN İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRMASI .....	34
TABLO 8: MORTALİTEYE GÖRE HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	35
TABLO 9: MORTALİTEYE GÖRE HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	36
TABLO 10: ÇYBÜ YATIŞ SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER .....	38

## KISALTMALAR

<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>BUN</b>	Kan Üre Azotu
<b>CRP</b>	C Reaktif Protein
<b>CTL</b>	Sitotoksik T Lenfositler
<b>ÇYBÜ</b>	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
<b>DIC</b>	Disemine İntravasküler Koagülasyon
<b>EBV</b>	Epstein Barr Virüsü
<b>ECMO</b>	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
<b>FHL</b>	Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyositoz
<b>HHCS</b>	Hereditör Hiperferritinemi Katarakt Sendromu
<b>Hct</b>	Hematokrit
<b>Hgb</b>	Hemoglobin
<b>HLA</b>	İnsan Lökosit Antijeni
<b>HLH</b>	Hemofagositik Lenfohistiyositoz
<b>HSCT</b>	Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
<b>IAHS</b>	Enfeksiyonla İlişkili Hemofagositik Sendrom
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	İnterferon Gama
<b>IL 2</b>	İnterlökin 2
<b>IL 2R<math>\beta</math></b>	İnterlökin 2 Reseptör Beta
<b>INR</b>	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
<b>IPSCC</b>	Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı
<b>İVİG</b>	İntravenöz İmmünglobulin
<b>JİA</b>	Juvenil İdiyopatik Artrit
<b>LDH</b>	Laktat Dehidrogenaz
<b>MAS</b>	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
<b>mRNA</b>	Haberci RNA
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>NAFLD</b>	Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
<b>NK</b>	Doğal Katil Hücre
<b>PaO2</b>	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

<b>PELOD</b>	Pediatric Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru
<b>PLT</b>	Trombosit
<b>PODIUM</b>	Pediatric Organ Disfonksiyonu Bilgi Güncelleme Birliği
<b>PRF1</b>	Perforin
<b>PRISM</b>	Pediatric Mortalite Risk Skoru
<b>PRR</b>	Patern Tanıma Reseptörleri
<b>PT</b>	Protrombin Zamanı
<b>SBÜ</b>	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
<b>SCCM</b>	Uluslararası Yoğun Bakım Tıbbi Derneği
<b>sIL2R<math>\alpha</math></b>	Soluble İnterlökin 2 Reseptör A
<b>SIRS</b>	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
<b>sJIA</b>	Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit
<b>SLE</b>	Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SOFA</b>	Sepsisle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme
<b>STX11</b>	Syntaxin 11
<b>STXBP2</b>	Syntaxin Bağlayıcı Protein 2
<b>TCR</b>	T Hücre Reseptörü
<b>TPD</b>	Terapötik Plazma Değişimi
<b>TNF</b>	Tümör Nekroz Faktörü
<b>Treg</b>	Düzenleyici T Hücreler (Regulatory T Cells)
<b>UNC13D</b>	UNC 13 Homolog D

## ÖZET

### KRİTİK ÇOCUK HASTALARDA FERRİTİN VE SOLUBLE İNTERLÖKİN 2 RESEPTÖR $\alpha$ DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI, PROGNOZ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş ve Amaç:** Ferritin, vücuttaki demir depolarını göstermenin yanı sıra, sepsis, septik şok, primer/sekonder hemofagositik lenfositosis, karaciğer hastalıkları, immün yetmezlikler ve metabolik hastalıklar gibi birçok farklı hastalık grubunda bir akut faz reaktanı olarak artış gösteren bir proteindir. Soluble interlökin-2 reseptör  $\alpha$  (sIL-2R $\alpha$ ) ise aktif bağışıklık hücrelerinin hücre yüzeyinden salınarak dolaşıma katılan ve Soluble CD25 olarak da bilinen bir biyobelirteçtir.

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız; farklı hastalık gruplarında serum ferritin ve sIL-2R $\alpha$  düzeylerini ve prognoz ile ilişkisini belirlemek, hemofagositik lenfositosis ayırıcı tanısında ve mortalite öngörüsünde kullanılabilirliklerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, 01 Temmuz 2023 ile 1 Mayıs 2024 arasında, çocuk yoğun bakım ünitesine yatan ve ferritin düzeyi  $>500$   $\mu\text{g/L}$  olan 1-18 yaş arası 75 çocuk hasta ile gerçekleştirildi. Bu hastalarda soluble interlökin 2 reseptörü (sIL-2R $\alpha$ ) düzeyi için kan alınacak ve santrifüj edildikten sonra  $-80$  ° C de saklandı. Hastaların klinik bulguları, demografik özellikleri, eşlik eden ek hastalık varlığı, çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) yatış gün sayısı, yatışın ilk 24 saati içerisinde bakılan pediatrik mortalite risk skoru (PRISM), Pediatric Logistic Organ Dysfunction skoru (PELOD), mekanik ventilatör gereksinimi, inotrop ilaç infüzyonu ihtiyacı, uygulanan tedavileri, prognozları ve laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Hastalar hemofagositik lenfositosis (HLH), sepsis ve diğer hastalıklar olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya %52'si erkek olan ve yaşları 1 ay- 213 ay arasında değişen 75 hasta dahil edildi. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde ortalama yatış süresi 41.2 gün idi. HLH grubunun ortalama ferritin düzeyi sepsis ve diğer hastalıklar grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla 21935,92 ng/mL, 1394,56 ng/mL

ve 1350,16 ng/mL,  $p < 0,0001$ ). AST ve ALT seviyeleri de HLH grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı ( $p = 0,0002$  ve  $p = 0,0046$ ).

HLH grubunda ortalama sIL-2R $\alpha$  düzeyi  $80,76 \pm 17,48$  ng/mL iken, sepsis grubunda  $71,46 \pm 13,33$  ng/mL ve diğer hastalık grubunda ise  $70,10 \pm 15,43$  ng/mL olarak saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,029$  ve  $p = 0,015$ ).

HLH hasta grubunda albümin ve kalsiyum düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük, LDH, CRP ve CRP/albümin oranı da belirgin olarak daha yüksek (sırasıyla  $p = 0,0016$ ,  $p = 0,0316$  ve  $p = 0,0258$ ), aPTT ise daha uzundu ( $p = 0,0229$ ). Hasta grupları organ yetmezlikleri açısından değerlendirildi; diğer hastalıklar grubundaki hastaların hiçbirinde böbrek yetmezliği yokken bu oran HLH hastalarında %68 (n=17) ve sepsis hastalarında ise %88 (n=22) idi ( $p=0,005$ ). Sepsis grubunda karaciğer yetmezliği oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,014$ ).

Gruplar mortalite açısından karşılaştırıldı. HLH hastalarında bu oran %56 iken sepsis hastalarında %20, diğer hastalıklar grubunda ise yalnızca %4 olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Kaybedilen hastaların ortalama ferritin düzeyi sağ kalan hastalara göre belirgin olarak daha yüksekti. Benzer şekilde, kaybedilen hastaların PRISM ve PELOD skorları üre, aPTT seviyeleri de anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Ferritin düzeyi 500-1000 ng/mL olanlarda ölüm oranı %12,9 (n=4), 1000-3000 ng/mL olanlarda %20,8 (n=5) ve 3000 ng/mL'yi geçenlerde %55 (n=11) idi ( $p=0.003$ ).

Prokalsitonin yüksekliği, mekanik ventilatör ihtiyacı, organ yetmezliğinin özellikle de kardiyovasküler yetersizliğin bulunması, inotrop ilaç gereksinimi ve kültürlerde üremenin olması ÇYBÜ yatış süresini uzatan risk faktörleri olarak belirlendi.

Mortalite tahmininde ferritin, 1728 ng/mL kesme noktasında %65'lik duyarlılık ve %69.09'luk özgüllüğe sahip iken sIL-2R $\alpha$  nün ise 77.7 kesme noktasında duyarlılığı %45 ve özgüllüğü %54 idi. HLH tanısında 1804 ng/mL kesme noktasında ferritin %80 duyarlılık ve %82 özgüllüğe sahipken, 80.4 kesme noktası ile sIL-2R $\alpha$ 'nın duyarlılığı %64 ve özgüllüğü ise %76 idi.

**Sonuç:** Elde edilen çalışma verileri, HLH hastalarının daha ağır klinik tabloya sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu hastaların erken tanı almaları, hızlı ve doğru bir şekilde tedavi edilmesi mortalite ve morbiditenin önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu grubun mortalite oranları, diğer hastalık gruplarına kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir. HLH hastalarının gruplar arasında en yüksek ferritin ve sIL-2R $\alpha$  düzeylerine sahip olduğunu, bunu sırasıyla sepsis ve diğer hastalıkların izlediğini tespit ettik. Ferritin, HLH tanısı ve mortalite öngörüsünde yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleriyle güçlü bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. sIL-2  $\alpha$  reseptörü ise ferritine göre daha düşük performans sergilemekle birlikte HLH tanısında güvenilir bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ferritin, Soluble IL2  $\alpha$  reseptörü, hiperferritinemi, MAS, sepsis, septik şok, Hemofagositik lenfositosis

## ABSTRACT

### **Investigation of Ferritin and Soluble Interleukin 2 Receptor $\alpha$ Levels in Critical Pediatric Patients, Evaluation of Their Effects on Prognosis**

**Introduction and Objective:** Ferritin not only indicates body iron stores but also serves as an acute phase reactant that increases in a variety of disease groups such as sepsis, septic shock, primary/secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, liver diseases, immune deficiencies, and metabolic disorders. Soluble interleukin-2 receptor alpha (sIL-2R $\alpha$ ) is released from the cell surface of active immune cells into circulation. This study aims to determine the serum levels of ferritin and sIL-2R $\alpha$  across different disease groups and their relationship with prognosis. It aims to explore their utility in the differential diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis and predicting mortality.

**Materials and Methods:** The study was conducted with 75 pediatric patients aged 1-18, hospitalized in the pediatric intensive care unit with ferritin levels  $>500$   $\mu\text{g/L}$  between July 1, 2023, and May 1, 2024. Blood samples were taken for soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R $\alpha$ ) levels, centrifuged, and stored at  $-80$   $^{\circ}\text{C}$ . Clinical findings, demographic characteristics, presence of additional diseases, number of days in the PICU, Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score within the first 24 hours of admission, Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score, need for mechanical ventilation, inotropic drug infusion, administered treatments, prognosis, and laboratory parameters were recorded. Patients were categorized into three groups: HLH, sepsis, and other diseases.

**Results:** The study included 75 patients, 52% of whom were male, with ages ranging from 1 month to 213 months. The average duration of stay in the Pediatric Intensive Care Unit was 41.2 days. The average ferritin level in the HLH group was significantly higher than in the sepsis and other diseases groups (21935.92 ng/mL, 1394.56 ng/mL, and 1350.16 ng/mL, respectively,  $p < 0.0001$ ). AST and ALT levels were also higher in the HLH group compared to the other two groups ( $p = 0.0002$  and  $p = 0.0046$ ). The average sIL-2R $\alpha$  level in the HLH group was  $80.76 \pm 17.48$  ng/mL, while it was  $71.46 \pm 13.33$  ng/mL in the sepsis group and  $70.10 \pm 15.43$  ng/mL in the

other diseases group, with statistically significant differences ( $p = 0.029$  and  $p = 0.015$ ). The HLH group had lower albumin and calcium levels but higher LDH, CRP, and CRP/albumin ratio ( $p = 0.0016$ ,  $p = 0.0316$ , and  $p = 0.0258$ , respectively) and longer aPTT ( $p = 0.0229$ ). When assessing organ failures, no patients in the other diseases group had renal failure, while this rate was 68% in HLH patients and 88% in sepsis patients ( $p = 0.005$ ). The rate of liver failure in the sepsis group was significantly higher than in the other two groups ( $p = 0.014$ ). Mortality rates were 56% in HLH patients, 20% in sepsis patients, and only 4% in the other disease groups ( $p < 0.001$ ). The average ferritin level in deceased patients was significantly higher than in survivors. Similarly, deceased patients had higher PRISM and PELOD scores, urea, and aPTT levels ( $p < 0.05$ ). Mortality rates varied with ferritin levels: 12.9% for 500-1000 ng/mL, 20.8% for 1000-3000 ng/mL, and 55% for over 3000 ng/mL ( $p = 0.003$ ). High procalcitonin levels, the need for mechanical ventilation, the presence of organ failure, especially cardiovascular insufficiency, inotropic drug requirement, and positive cultures were identified as risk factors that prolong PICU stay. In predicting mortality, ferritin showed a sensitivity of 65% and specificity of 69.09% at a cutoff of 1728 ng/mL, while sIL-2R $\alpha$  showed a sensitivity of 45% and specificity of 54% at a cutoff of 77.7. For diagnosing HLH, ferritin showed a sensitivity of 80% and specificity of 82% at a cutoff of 1804 ng/mL while sIL-2R $\alpha$  showed a sensitivity of 64% and specificity of 76% at a cutoff of 80.4.

**Conclusion:** The study indicate that HLH patients have a more severe clinical presentation. Early diagnosis and prompt, accurate treatment of these patients are crucial in preventing mortality and morbidity. The mortality rates in this group are significantly higher compared to other disease groups. HLH patients had the highest ferritin and sIL-2R $\alpha$  alpha levels, followed by the sepsis and other disease groups. Ferritin stands out as a strong biomarker in HLH diagnosis and mortality prediction, while the sIL-2 alpha receptor, although less performant, can be considered a reliable marker in HLH diagnosis.

**Keywords:** Ferritin, Soluble IL2 alpha receptor, hyperferritinemia, MAS, sepsis, septic shock, Hemophagocytic lymphohistiocytos

# 1 GİRİŞ

Ferritin, inflamasyon ve enfeksiyon ile tetiklenen bir akut faz reaktandır. Septik hastalarda da ferritin düzeyi artar ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Çocuklarda normal ferritin düzeyi yaş ve cinsiyete göre değişiklikler olmakla birlikte ortalama 10-300 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Kronik transfüzyonlar, enfeksiyon, otoimmün hastalık, kök hücre transplantasyonu, hemolitik anemi, karaciğer hastalığı, malignite, renal hastalık, metabolik sendrom ve hemofagositik lenfositosis (HLH) serum ferritin düzeyini arttıran en sık nedenler arasında yer almaktadır.

Kritik hastalarda ferritin yüksekliği sık görülen bir durumdur. Hiperferritinemi sebeplerinden biri olan primer/ sekonder HLH, tedavisi diğer gruplardan oldukça farklı olan kritik bir hastalık grubudur. Kritik durumdaki erişkin hastalar bağlamında, 3000 ng/ml'yi aşan yüksek ferritin seviyeleri, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve/veya hemofagositik lenfositosis (HLH) tanısında güçlü bir biyobelirteç olarak belirlenmiştir. Mevcut literatür, yüksek ferritin konsantrasyonları ile artan mortalite arasında doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstererek, bu durumların klinik değerlendirmesindeki prognostik değerini vurgulamaktadır (1). Ayrıca, hiperferritinemi (>3000 ng/ml) tespitinin, HLH/MAS için yüksek klinik şüphe gerektirdiği ve bu doğrultuda hedefe yönelik tedavi müdahalelerine bilgi sağladığı öne sürülmüştür (2). Ferritin düzeylerinin yaş, cinsiyet, etnik köken, inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarla değişen bir akut faz reaktandır. Kritik erişkin hastalarda bile HLH tanısı için optimal düzeyler net olarak belirlenememiştir, çocuk hastalarda da yeterli ve kesin veri olmadığı dikkat çekmektedir. Sepsis/septik şok hastaları ile yeni tanı alan primer/sekonder HLH hastalarının ayırımı yapmak bazı vakalarda oldukça zordur ve bu olguların bir kısmı tanı konulamadan kaybedilmektedir. Bu hastaların erken tanı alması ve ayırıcı tanının doğru yapılması ile hastalığın seyri değiştirilebilir, mortalite ve morbiditesi azaltılabilir.

Hastalık tanımlamaları yapılırken kullanılan parametreler bazı durumlarda yetersiz kalabilmektedir. Yıllar içerisinde tanımları değişen ve klinisyenlerin de geri bildirimleri göz önüne alınarak ihtiyaçlara ve eksikliklere yönelik yeni tanı kriteriyle biyokimyasal parametrelerin kullanımını birleştiren sepsis/ septik şok buna en güzel

örneklerden birini oluşturmaktadır. Önemli olan hangi hastalıkta tanımlama ya da prognostik gösterge açısından neye ihtiyacımız olduğu sorusunu doğru kurgulamak ve bu doğrultudaki çalışmalarımıza kanıta dayalı verileri baz alarak yön vermektir.

Tarihsel açıdan ilk keşfedilen interlökin olan ve *invivo* yolakları son derece karmaşık olan interlökin 2'nin sinyal yolağında görevli olan Soluble interlökin 2  $\alpha$  reseptörü (sIL-2R $\alpha$ ) diğer bir adıyla CD25 reseptörü ile ilgili literatürde erişkinlerde çalışmalar mevcuttur. Fakat çocuk hastalarda kısıtlı veri bulunmaktadır. Bu çalışma ile kritik hastalardaki ferritin ve sIL-2R $\alpha$  düzeylerini ve hastalık gruplarına göre düzey farklılıklarını belirlemeyi, düzeyler ile prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Yıllar içinde ayırıcı tanısı daha hızlı yapılmaya başlanan ve tedavi modalitesi diğer hastalık gruplarından oldukça farklı olan HLH ayırıcı tanısında ferritin ve sIL-2R $\alpha$ 'nın biyobelirteç kullanılabilirliğini araştırmayı hedefledik.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 FERRİTİN

Ferritin, ilk olarak Çek fizyolog Vilem Laufberger tarafından 1937 yılında at dalağın- dan kristalize edilerek “demirden zengin bir protein” olarak tanımlanmıştır (3). Laufberger, bu proteinin vücutta demir depolama işlevi gördüğünü doğru bir şekilde tahmin etmiştir. Ferritin ismi ise 1894 yılında Naunyn Schmiedeberg tarafından domuz karaciğerinden izole edilen ve “ferratin” adı verilen demirden zengin bir proteinden köken alır (4). Hem ferritin hem de hemosiderin, iyi organize edilmiş bir apoferritin protein kabuğu ile çevrelenmiş merkezi bir inorganik ferrik oksihidroksit çekirdeği içerir.

İnsan vücudunda toplam demirin yaklaşık %25'i, yani 800-1000 mg ferritin formunda depolanır. Araştırmalar, ferritin dağılımının neredeyse tüm canlılarda aynı olduğunu göstermiştir. Ferritin ve ferritin benzeri proteinler bir veya iki tür arkebak7kleri dışında tüm canlılarda mevcuttur (5). Ferritin 24 alt birimden oluşan, içi boş bir protein kabuğu meydana getiren oligomerik bir proteindir (6). Bu protein kabuk, demiri suda çözünür, toksik olmayan ve biyolojik olarak kullanılabilir bir formda, genellikle ferrik hidroksi-fosfat miselleri şeklinde depolama yeteneğine sahiptir. Vücut, hemoglobin sentezi veya diğer metabolik süreçler için demire ihtiyaç duyduğunda, demir ferritinden kontrollü bir şekilde salınır. Bu salınım, ferrik demirin (Fe<sup>3+</sup>) ferröz forma (Fe<sup>2+</sup>) indirgenmesi yoluyla gerçekleşir. İndirgenmiş demir daha sonra ihtiyaç duyulan yerlere taşınabilir (7).

Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır, yani kandaki seviyeleri inflamasyon veya enfeksiyona yanıt olarak artabilir. Enfeksiyon, travma veya enflamasyon gibi çeşitli durumlara karşı vücudun doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin bir parçası olan akut faz reaksiyonu sırasında karaciğer, ferritin de dahil olmak üzere belirli proteinlerin üretimini artırır (8). Bu yanıtta, makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinler aracılık eder (9). Akut faz reaksiyonu sırasında gerçekleşen ferritin artışı, antiinflamatuvar ve oksidatif stresten korumak gibi etkileri de olur.

Ferritin seviyelerinin inflamasyon sırasında yükselebileceği, bu durumun sadece depo demir durumunun bir göstergesi olarak yorumlanmasının yanıltıcı olabileceğini hatırlanmalıdır. Ancak, akut faz reaksiyonu bağlamında ferritin seviyelerinin dikkatli bir şekilde yorumlanması ve altta yatan nedenlerin doğru bir şekilde belirlenmesi, uygun klinik değerlendirme ve hasta yönetimi için hayati önem taşımaktadır.

### **2.1.1 Hiperferritinemi**

Hiperferritinemi, kandaki yüksek ferritin seviyeleri ile karakterize bir durumdur ve çeşitli sistemik hastalıkların önemli bir göstergesidir (10). Ferritin seviyelerinin erkeklerde üst sınırları 300 µg/L, kadınlarda ise 200 µg/L olarak kabul edilmektedir (10). Ancak serum ferritin düzeyleri yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre farklılık gösterebilir (11). Örneğin, Siyahi ve Asyalı bireylerde 1000 µg/L gibi yüksek serum ferritin düzeylerinin görülme sıklığı normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır (15). Yenidoğanlarda ferritin düzeyleri yüksek olup (11), zamanla azalır. 18 yaşındaki erkeklerde ferritin düzeyi 60-80 µg/L, kadınlarda ise 25-30 µg/L arasındadır (12). Erkeklerde ferritin düzeyi 30 yaşından itibaren artarak plato yaparken (13, 14), kadınlarda menopoz sonrası artış gözlenir (13, 14).

Normalde serum ferritin düzeyleri vücuttaki toplam demir miktarını yansıtırken, yüksek değerler altta yatan çeşitli hastalıkların habercisi olabilir. Bu hastalıklar arasında kalıtsal hemokromatoz, enflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, sepsis, septik şok, maligniteler ve kronik karaciğer hastalıkları bulunur. Bu nedenle hiperferritinemi, geniş bir hastalık yelpazesine ışık tutan önemli bir belirteçtir. Hiperferritinemi, oluşum mekanizmasına göre aşırı demir yüklenmesi ve reaktif hiperferritinemi olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Primer hiperferritinemi, aşırı demir yüklenmesi sonucu ortaya çıkar ve genellikle kalıtsal hemokromatoz gibi genetik bozukluklardan kaynaklanır (15,16). Bu durumda bağırsaklardan demir emilimini düzenleyen genlerdeki mutasyonlar, aşırı demir emilimine ve vücuttaki toplam demir yükünün artmasına neden olur (17). Bu artış serum ferritin düzeylerine yansiyarak hiperferritinemiye yol açar. Fazla miktarda demir, karaciğer, pankreas ve kalp gibi hayati organlarda birikerek toksik etki oluşturur ve organ fonksiyonlarını bozar (18). Bu nedenle primer hiperferritinemi

olgularında altta yatan genetik bozukluğun tespiti ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması, demir birikimine bağlı organ hasarının önlenmesi açısından büyük önem taşır.

Reaktif hiperferritinemi ise, vücuttaki demir depolarındaki artıştan ziyade, enflamasyon, enfeksiyon veya malignite gibi durumlara karşı gelişen akut faz yanıtı olarak ortaya çıkar (19,20). Bu durumlarda ferritin sentezi ve salınımı, özellikle makrofajlar gibi inflamatuvar yanıtta rol oynayan hücreler tarafından arttırılır. Böylece enfeksiyon ve inflamasyon sırasında demir biyoyararlanımı kısıtlanarak doğal bir immün yanıt mekanizması oluşturulur (20,21). Dolayısıyla reaktif hiperferritinemi, altta yatan inflamatuvar veya enfeksiyöz süreçlerin bir göstergesi olarak kabul edilir, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, septik şok, HLH ve erişkin Still hastalığı gibi durumlarda da görülebilir (22). Bu klinik tablolarda hiperferritinemi, hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.

Hiperferritinemi tanısı, altta yatan nedeni belirlemek ve uygun tedavi stratejisini planlamak için kapsamlı bir öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve gerektiğinde görüntüleme çalışmalarını içeren çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Hiperferritineminin nedenlerinin çeşitliliği göz önüne alındığında, doğru teşhis için sistematik ve bütüncül bir değerlendirme önem taşır. Tanısal süreç, hastanın tıbbi geçmişi, aile öyküsü ve mevcut semptomlarının ayrıntılı değerlendirilmesiyle başlar. Hekimler, kalıtsal hemokromatoz gibi genetik bozuklukların aile öyküsünü, kronik karaciğer hastalığı risk faktörlerini (örneğin, alkolizm, viral hepatit) ve otoimmün veya inflamatuvar hastalık belirtilerini araştırmalıdır.

Fizik muayene, hepatomegali, eklem şişliği veya cilt pigmentasyonundaki değişiklikler gibi aşırı demir yüklenmesi veya kronik enflamasyonun fiziksel bulgularını ortaya koyabilir.

Hiperferritinemi için standart bir üst sınır belirlenmemiştir. Bazı yayınlarda üst sınır 500 µg/L olarak kabul edilmiştir. Bunun yanı sıra literatürdeki bazı çalışmalarda 3000 µg/L, 5000 µg/L veya 10.000 µg/L gibi aşırı yüksek serum ferritin değerleri için” aşırı hiperferritinemi” tanımı kullanılmıştır (24-26).

Ferritin düzeyleri yaşa, cinsiyete ve belirli laboratuvar standartlarına göre değişkenlik göstermekle birlikte yaşa göre ferritin düzeyleri Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1 Yaşa göre ferritin düzeyleri**

Yaş Grubu	Ferritin (ng/ml)
Yenidoğan	25- 200
1 aylık	200- 600
2- 5 aylık	50- 200
6 ay- 15 yaş	7- 140
Yetişkin Erkek	24- 336
Yetişkin Kadın	11- 307

### 2.1.2 Hiperferritinemi Nedenleri

Kalıtsal hemokromatoz, hiperferritineminin önemli genetik nedenlerinden birisidir ve demir metabolizmasıyla ilgili genlerdeki mutasyonlar sonucu aşırı demir emilimine yol açar. Bu durumda en sık mutasyona uğrayan HFE geni, bağırsaklar tarafından demir emiliminin düzenlenmesinde rol oynar. Özellikle C282Y ve H63D mutasyonları, kontrolsüz demir emilimine ve çeşitli organlarda aşırı demir yüklenmesine neden olur (27). Herediter Hiperferritinemi Katarakt Sendromu (HHCS), ferritin hafif zincir üretimini düzenleyen gendeki mutasyonlardan kaynaklanan ve aşırı demir yüklenmesi olmaksızın yüksek ferritin seviyelerine yol açan nadir bir genetik bozukluktur. Ayrıca, STAB1 genindeki patojenik varyantlar da aşırı demir yüklemesi olmadan kalıtsal hiperferritinemiye neden olabilir (28).

Karaciğer, demir metabolizmasında merkezi bir rol oynadığı ve vücuttaki ferritinin önemli bir kısmını depoladığı için karaciğer hastalıkları sıklıkla hiperferritinemi ile ilişkilidir (29). Özellikle hepatit, siroz ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi durumlarda karaciğer hücrelerindeki hasar, depolanmış ferritinin kana salınmasına neden olur (29). Ayrıca karaciğer fonksiyon bozukluğu, demir emilimini engelleyen hepsidin hormonunun sentez ve salgılanmasını etkileyerek aşırı demir yüklenmesini daha da artırabilir (30).

Sistemik juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklar sıklıkla bir akut faz reaktanı

olarak görev alan yüksek ferritin seviyeleri ile ilişkilidir (31, 32). Benzer şekilde, özellikle kronik veya şiddetli enfeksiyonlar da reaktif hiperferritinemiye yol açabilir (33). Bu durumda vücut, patojenlerden demiri ayırmak ve büyümelerini sınırlamak için ferritin üretimini artırır. Sepsis ve septik şok gibi enfeksiyon durumlarında ferritin düzeyleri yükselir (34). SARS-CoV-2 pandemisi sırasında ve hiperferritinemik sepsis bağlamında da dikkat çekmiştir.

Lösemi veya lenfoma gibi bazı kanser türleri de malign hücreler tarafından artan üretim ve sistemik inflamasyona yanıt olarak ferritin seviyelerini önemli ölçüde arttırabilir (35).

Talasemi gibi sık kan transfüzyonu gerektiren hastalıklarda da aşırı demir yüklenmesi gelişebilir ve ferritin düzeyleri artar (36). Metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet gibi hastalıklar da yüksek ferritin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (37). Primer ve sekonder HLH, aşırı yüksek ferritin seviyelerine neden olabilen ciddi bir sistemik inflamatuvar sendromdur (38). Miyelodisplastik sendromlar da aşırı demir yüklenmesine neden olarak ferritin düzeylerinde artışa yol açabilir (39).

Hiperferritineminin çeşitli nedenlerini anlamak, klinik yönetimi açısından büyük önem taşır, çünkü potansiyel komplikasyonlar hakkında bilgi verir ve tanı ve tedavi stratejilerini yönlendirir. Yüksek ferritin seviyeleri sadece bir hastalık belirtici olmakla kalmaz, aynı zamanda uygun şekilde yönetilmezse morbiditeye de katkıda bulunabilir. Hiperferritineminin kendisi genellikle spesifik semptomlara neden olmazken, ilişkili olduğu hastalık grupları belirtiler gösterebilir. Aşırı demir yüklenmesi durumunda, dokularda demir birikiminin toksik etkilerinden kaynaklanan eklem ağrısı, karın ağrısı, yorgunluk ve düzensiz kalp ritimleri gibi belirtiler görülebilir. Hiperferritinemi inflamasyon veya enfeksiyondan kaynaklandığında ise, ateş, kilo kaybı veya spesifik organ disfonksiyonu gibi altta yatan nedene bağlı semptomlar ortaya çıkar.

Sepsiste ferritin düzeylerinin artışı, vücudun inflamatuvar ve demir düzenleme mekanizmalarına bağlı karmaşık bir süreçtir. İnflamatuvar yanıtın bir parçası olarak aşırı miktarda salınan sitokinler, ferritin geninin aktivasyonunu tetikler ve bu durum, makrofajlarda ferritin üretiminin artmasına yol açar (40). Ayrıca, karaciğerin

inflamasyona yanıt olarak artan hepsidin üretimi, demirin hücrelerden çıkışını inhibe eder; bu süreç, demiri mikrobiyal kullanımdan koruyarak ferritin sentezini teşvik eder (41). Hepatositlerdeki hasar ve ferroptoz ile ilişkili olaylar da serum ferritin seviyelerinin yükselmesine katkı sağlar (34). Ferritin, demiri hapsederek koruyucu bir rol üstlenirken aynı zamanda immün yanıtları düzenleyerek sepsisin patogeneğinde önemli bir faktör haline gelir (41). Bu bağlamda, yüksek serum ferritin seviyeleri, sepsisin şiddetiyle doğrudan ilişkili olup, sepsis yönetiminde prognostik bir gösterge olarak değerlendirilir (34). Dolayısıyla, ferritin seviyelerinin takibi, sepsis tanı ve tedavisinde kritik öneme sahiptir.

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) geçiren hastalarda yükselen ferritin seviyeleri, transplantasyon süreciyle ilişkili çeşitli faktörler nedeniyle yaygın ve önemli bir sorundur. Transplantasyon öncesi ve sonrasında gereken yüksek transfüzyon ihtiyacı, demir yüklenmesine yol açar. Bu, birim başına önemli miktarda demir içeren çok sayıda kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonu alan hastalarda daha belirgindir (42). Ayrıca, greft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi nakil sonrası komplikasyonlarla ilişkili inflamatuvar yanıtlar da ferritin seviyelerinin artmasına neden olur (43). Artan ferritin seviyeleri, sadece demir yüklenmesinin bir göstergesi olmakla kalmayıp, aynı zamanda nüks olmayan mortalite artışı ve genel sağkalım azalması gibi daha kötü klinik sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir (44).

## 2.2 İNTERLÖKİN-2

1976'da aktive T hücrelerinin ürettiği bir maddenin T hücrelerinin büyümesini desteklediği gösterilmiş, 1983 yılında İnterlökin-2 (IL-2), kültüre edilmiş T hücreleri için otokrin bir büyüme faktörü olarak keşfedilmiştir (45). 1980'ler ve 1990'larda, bilim insanları klonlanan ilk sitokin olan IL-2'nin tek görevinin efektör yanıtları uyarmak olduğunu düşünmekteydi. Ancak, sonraki gözlemler ve çelişkili bulgular bu anlayışın sorgulanmasına neden oldu.

Otoimmün hastalıklarda IL-2'nin rolü karmaşıktır. Bazı çalışmalarda, otoimmün hastalığı olan bireylerden ve fare modellerinden elde edilen T hücrelerinin, sağlıklı bireylerden elde edilenlere kıyasla daha az IL-2 ürettiği gözlenmiştir (46,47). Ancak diğer çalışmalarda, IL-2 veya IL-2 reseptörlerinin baskılanmasının farelerde sistemik otoimmün belirtilere yol açtığı görülmüştür (48,49). Ayrıca, IL-2'nin bloke

edilmesinin de hızlı bir şekilde otoimmüniteye neden olduğu gösterilmiştir (50,51). Bu bulgular, IL-2'nin hem inflamasyonda hem de otoimmünitede, otokrin ve parakrin mekanizmalar yoluyla rol oynadığını düşündürmektedir (50).

İnterlökin-2(IL-2), 15 kDa moleküler ağırlığa sahip, 4  $\alpha$ -helikal yapıda bir sitokindir (50). Başlıca üreticileri T hücreleridir, özellikle CD4+ yardımcı T hücreleri ve CD8+ sitotoksik T hücreleri (52). IL-2 ayrıca aktif dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerde de sentezlenir. IL-2 üretimi, T hücreleri tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve hem TCR etkileşimi hem de CD28 gibi kostimülatör sinyaller gerektirir (53). İlk adımda, T hücre reseptörü (TCR), antijen sunan hücreler üzerindeki antijenleri tanır ve TCR sinyal yollarını aktive ederek IL-2 geninin transkripsiyonunu başlatır. Kostimülatör sinyaller ise IL-2 mRNA'sının kararlılığını artırarak degradasyonunu önler ve daha fazla IL-2 proteini sentezlenmesini sağlar (53). IL-2 üretimi hızlı ve geçicidir, antijen tanınmasından sonra 1-2 saat içinde başlar, 8-12 saatte zirveye ulaşır ve 24 saat içinde azalır. Belirli bir süre sonra IL-2 geninin transkripsiyonu durdurulur ve mevcut IL-2 mRNA molekülleri hızla parçalanarak IL-2 protein sentezi sonlandırılır (54).

İnterlökin-2, T hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalması için kritik bir sitokindir. İlk olarak kemik iliği kaynaklı T lenfositleri için bir büyüme faktörü olarak tanımlanan IL-2, çeşitli bağışıklık hücrelerinin gelişim ve fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Hem otokrin hem de parakrin etki göstererek, antijenle aktive olan T hücrelerinin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır. IL-2, hücre döngüsünün G1'den S fazına ilerlemesini teşvik ederek T hücresi çoğalmasını sağlar.

İnterlökin-2, T hücrelerinin sağkalımını desteklemek için anti apoptotik protein BCL-2'nin üretimini de indükler. Ayrıca bağışıklık tepkilerini baskılayan ve otoimmüntenin önlenmesinde önemli rol oynayan düzenleyici T (Treg) hücrelerinin korunması ve işlevi için de kritik öneme sahiptir. Treg hücrelerinin hayatta kalması ve etkinliği büyük ölçüde IL-2'ye bağlıdır. Bu bağımlılık, IL-2 sinyal yolunda eksiklikleri olan insanlarda ve hayvan modellerinde gözlemlenen patolojilerle vurgulanmaktadır. Örneğin, IL-2 reseptör bileşenlerinde mutasyon olan bireyler ve fareler, fonksiyonel Treg hücre sayısındaki azalma ile ilişkili inflamatuvar bağırsak hastalığı ve otoimmün

hemolitik anemi gibi ciddi otoimmün semptomlar gösterirler, düzenleyici T hücreleri sitokin üretemezler ve bu nedenle antijenlere yanıt veren diğer T hücreleri tarafından üretilen IL-2'ye bağımlıdırlar (55).

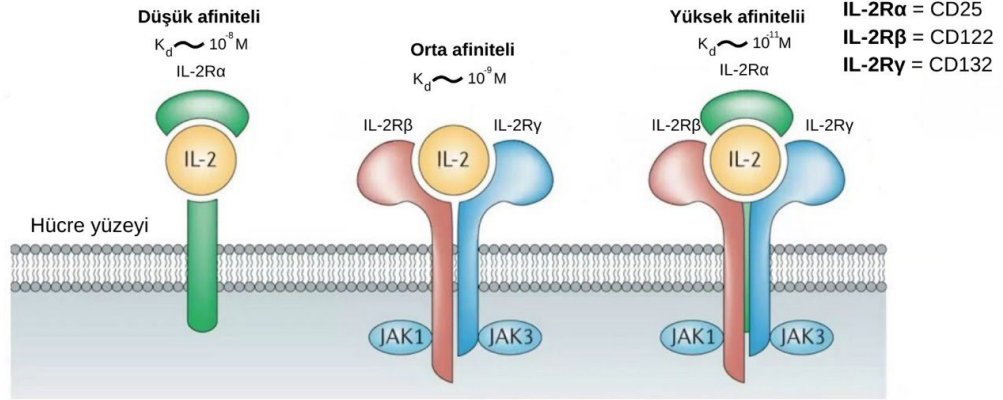
IL-2 reseptörü üç alt birimden oluşan heterotrimerik bir proteindir:

- IL-2R $\alpha$  (CD25): Bu alt birim, sadece IL-2R'ye özgüdür ve diğer reseptörlerde bulunmaz.
- IL-2R $\beta$  (CD122): Bu alt birim, hem IL-2R hem de IL-15R'de bulunur.
- Ortak  $\gamma$  zinciri ( $\gamma$ c veya CD132): Bu alt birim, "ortak  $\gamma$  zinciri" olarak da bilinir ve IL-2R'nin yanı sıra IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 gibi diğer sitokin reseptörlerinde de bulunur.

İnterlökin-2, farklı afinitelere sahip reseptörler oluşturmak üzere farklı kombinasyonlarda bir araya gelebilen üç alt birimden (IL-2R $\alpha$ , IL-2R $\beta$  ve  $\gamma$ c) oluşur (56).

- **Düşük afiniteli reseptör:** Monomerik IL-2R $\alpha$ 'dan oluşur ve IL-2 ile düşük afiniteli bir bağlanma gösterir ( $K_d = 10^{-8}$  M). Bu reseptör, hücre içi sinyalizasyon sürecini tetiklemez ve özellikle dendritik hücrelerde ifade edilir. Dendritik hücreler, IL-2 molekülünü geçici olarak bağlayarak T hücresinin dimerik IL-2R'ine aktarır ve böylece bir köprü görevi görür (57).
- **Orta afiniteli reseptör:** IL-2R $\beta$  ve  $\gamma$ c alt birimlerinden oluşur ve IL-2 ile orta düzeyde afiniteli bağlanma kapasitesine sahiptir ( $K_d = 10^{-9}$  M). Bu reseptörler, özellikle NK hücreleri ve konvansiyonel T hücreleri tarafından ifade edilir.
- **Yüksek afiniteli reseptör:** IL-2R $\alpha$ , IL-2R $\beta$  ve  $\gamma$ c alt birimlerinden oluşur ve özellikle Treg hücreleri tarafından sürekli olarak eksprese edilir. Olgunlaşmamış T hücreleri ise aktivasyonları sonucunda IL-2R'yi geçici olarak eksprese ederler.

Bağışıklık hücreleri arasında orta ve yüksek afiniteli IL-2R'nin varlığı, farklı IL-2 konsantrasyonları altında immünolojik yanıtı önemli ölçüde etkiler. Düşük IL-2 mevcudiyetinde, yüksek afiniteli IL-2R ifade eden Treg hücreleri, orta afiniteli IL-2R'ye sahip NK hücreler ve geleneksel T hücreleri üzerinde baskındır. Yüksek IL-2 konsantrasyonlarında ise orta afiniteli IL-2R'li hücreler de bağışıklık yanıtına aktif olarak katılır. Bu durum, yüksek doz IL-2 tedavisinin melanom ve renal karsinom gibi malignitelere karşı immün yanıtları artırmak ve aşuların etkinliğini artırmak için kullanıldığı terapötik stratejilerin temelini oluşturur (58,59). Düşük doz IL-2 tedavisi ise Treg popülasyonunu genişleterek immün toleransı yeniden sağlamayı amaçlar (56,60).



**Şekil 1: İnterlökin 2 reseptörü alt birimleri ve afiniteleri**

### 2.3 SOLUBLE İNTERLÖKİN-2 RESEPTÖR A (sIL-2Rα)

IL-2Rα (CD25, Tac), IL-2 sistemine özgü 55 kDa'lık bir glikoproteindir. Ancak kısa sitoplazmik kuyruğu nedeniyle tek başına IL-2 ile düşük afiniteye sahiptir ve sinyal iletimi kapasitesine sahip değildir (61). Çözünür IL-2Rα zincirleri (sIL-2Rα), sağlıklı bireylerin dolaşımında bulunurken, enfeksiyon, inflamasyon ve otoimmün hastalıklarda artar. sIL-2Rα, membrana bağlı IL-2Rα zincirinin proteolitik bölünmesiyle oluşur ve bu bölünme T hücresi aktivasyonunun bir sonucudur (62,63). Hem konvansiyonel T hücreleri hem de Treg hücreleri sIL-2Rα üretir, ancak stimülasyon olmadığında Treg hücreleri daha yüksek seviyelerde sIL-2Rα üretir (62). Yüksek afiniteli bir reseptörden IL-2Rα zincirinin ayrılması, reseptörü orta afiniteli bir reseptöre dönüştürür. Monomerik IL-2Rα gibi, sIL-2Rα de IL-2 için düşük afiniteye sahiptir (56).

sIL-2R $\alpha$ , membrana bağlı formundan çok daha düsük afiniteye sahip olmasına rağmen IL-2'yi bağlayabilir. Bu durum, sIL-2R $\alpha$ 'nın işlevleri hakkında bazı hipotezlere yol açmıştır. sIL-2R $\alpha$ , IL-2'yi bağlayarak, IL-2'nin T hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli reseptörler aracılığıyla sinyal verme yeteneğini azaltabilir. Bu, bağışıklık dengesini aktif bağışıklıktan toleransa kaydırarak otoimmün hastalıklara yol açabilecek aşırı aktivasyonu önleyebilir. Nitekim, yüksek sIL-2R $\alpha$  seviyeleri, Non-Hodgkin lenfomadan hepatoselüler karsinoma kadar çeşitli malignitelerde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (65,66).

sIL-2R $\alpha$ , IL-2 ile etkileşime girdiğinde, bu molekülün yalnızca orta afiniteli reseptörleri ifade eden T hücreleri ile etkileşim kurmasını sağlayarak önemli bir rol üstlenir. Orta afiniteli IL-2R'ler, özellikle NK hücreleri ve istirahat halindeki konvansiyonel T hücreleri tarafından ifade edilir. Aktive olmuş T hücreleri ve Treg hücreleri, IL-2R $\alpha$  zincirini kaybettiklerinde, IL-2'nin diğer hücreler aracılığıyla dolaylı sunumuna duyarlı hale gelirler. Bu dolaylı sunum, bağlı olduğu hücre tipine göre bağışıklık yanıtını artırabilir veya baskılayabilir.

Soluble IL-2 reseptör  $\alpha$  (sIL-2R $\alpha$ ), bağışıklık düzenlemesindeki karmaşık ve çok yönlü rolüyle T hücrelerinin hem çoğalmasını hem de işlevini etkiler. sIL-2R $\alpha$  tarafından STAT5 fosforilasyonunun engellenmesi, T hücreleri sinyalizasyonunda kritik bir olaydır. STAT5, Treg hücrelerinin gelişimini, IL-2 aracılı immün baskılayıcı işlevini ve Foxp3 gibi kilit düzenleyici proteinlerin ifadesini artırır. Ayrıca STAT5, hücre çoğalması ve farklılaşmasında (efektör hücrelere dönüşüm) rol oynar (56). sIL-2R $\alpha$ 'nın IL-2 aracılı sinyali inhibe etmesi, özellikle Treg hücrelerinde belirgindir ve bu durum immün toleransın sürdürülmesi ve otoimmünitenin modülasyonu için gerekli olan Treg'lerin baskılayıcı işlevini etkileyebilir. Multipl skleroz hastalarda yapılan çalışmada, sIL-2R $\alpha$  düzeylerinin hastalığın agresif formlarıyla bağlantılı olduğu, sIL-2R $\alpha$  'nın IL-2 sinyallemesini inhibe ederken T hücre proliferasyonunu artırdığı de gösterilmiştir. Bu durum, sIL-2R $\alpha$ 'nın IL-2 sinyalizasyonunun bir yolunu bloke etmesine rağmen, STAT5'i içermeyen alternatif mekanizmalar veya sinyalizasyon yolları yoluyla T hücreleri genişlemesini ve proliferasyonunu teşvik edebileceğini dşndrmştir (67).

Foliküler B hücreli non-Hodgkin lenfoma (FL) üzerine yapılan bir çalışmada, sIL-2R $\alpha$ 'nın T hücre proliferasyonunu artırdığı ve FoxP3 ekspresyonunu yükselterek Treg aktivitesini artırdığı gözlenmiştir (66). Bu artışın tümör içi CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir. Ayrıca, yüksek serum sIL-2R $\alpha$  seviyelerinin FL dahil çeşitli kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (66).

Çözünabilir interlökin-2 reseptörü  $\alpha$  (sIL-2R $\alpha$ ) düzeyleri, serumda ortalama 250 U/ml civarında olup, 100 ila 500 U/ml arasında değişebilir. Bu seviyeler, herhangi bir hastalık olmaksızın fizyolojik uyarılara yanıt olarak devam eden lenfosit aktivasyonunu yansıtan değerli bir immünolojik göstergedir. Kordon kanında ve sağlıklı yetişkinlerden alınan periferik kanda benzer sIL-2R $\alpha$  seviyeleri bulunması, erken üretimin eksojen patojenler tarafından aktivasyondan ziyade lenfopoez veya maternal kökenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle altı yaşın altındaki çocuklarda sIL-2R $\alpha$  seviyeleri daha yüksektir, bu durum erken çocukluk döneminde bağışıklık sisteminin aktif gelişimini ve yeni antijenlere sık maruz kalmayı yansıtan yüksek bağışıklık aktivasyonuna işaret etmektedir.

Bireyler olgunlaştıkça sIL-2R $\alpha$  seviyeleri stabilize olur, ancak ileri yaşlarda tekrar yükselir. Bu durum, yaşlanmayla ilişkili immün düzenlemedeki değişiklikleri yansıtabilir ve yaşa bağlı immün yeniden şekillenme veya artan hücre döngüsünden kaynaklanabilir. Ancak geniş kapsamlı çalışmalarda farklı yaş ve cinsiyetler arasında sIL-2R $\alpha$  seviyelerinde önemli bir fark bulunmamıştır, bu da bu faktörlerin sağlıklı yetişkinlerde sIL-2R $\alpha$  seviyelerini önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir.

Hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) gibi durumlarda sIL-2R $\alpha$  düzeylerinin tanısal önemi kabul görmüştür ve hem pediatrik hem de yetişkin hastalar için tanımlanmış eşik değerleri klinik teşhiste faydalıdır. Yüksek sIL-2R $\alpha$  seviyeleri genellikle Multipl Skleroz, Tip 1 Diabetes Mellitus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda artan T hücresi aktivitesini yansıtır. Bu hastalıklarda sIL-2R $\alpha$  seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 2-3 kat daha yüksektir.

Malignitelerde yüksek sIL-2R $\alpha$  seviyeleri, efektör T hücreleri tarafından üretiliyorsa antitümör yanıtı anlamına gelebilir; ancak Treg hücrelerinden

kaynaklanıyorsa sonuçlar farklı olabilir. Foliküler lenfoma ve difüz büyük B hücreli lenfoma gibi B hücreli lenfomalarda yüksek sIL-2R $\alpha$  seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir ve daha yüksek tümör yükünü gösterir. sIL-2R $\alpha$  aynı zamanda T hücreli lenfomalarda da prognostik potansiyele sahiptir ve yüksek seviyeleri daha kısa sağkalım süreleriyle ilişkilendirilir. sIL-2R $\alpha$ 'nın karmaşık rolü, seviyelerinin immün modülasyonu yansıtabileceği solid tümörlerde daha da belirgindir ve immün sistem içindeki etkileşimlerinin anlaşılması terapötik stratejiler için önemlidir.

## **2.4 HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ**

Hemofagositik lenfohistiyositoz, immün sistemin aşırı aktivasyonu ve kontrolsüz sitokin salınımı ile karakterize, nadir görülen, potansiyel olarak ölümcül bir sendromdur (66). Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve makrofaj/histiositlerin yanı sıra sitotoksik T lenfositlerin (CTL'ler) dokulara infiltrasyonu, HLH'nin patogeneğinde merkezi bir rol oynar (68). HLH, ilk olarak 1952 yılında tanımlanmış olup (69), pediatrik vakalarda erkek/kadın insidans oranı 1:1 iken, yetişkinlerde erkeklerde daha sık görülür. Pediatrik popülasyonda yılda 1 milyon çocukta 1.2 vaka görülmektedir (70). HLH için mortalite oranı %20-%75 arasında değişir ve solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezlikleri, kanama ve septik şok gibi komplikasyonlar mortaliteyi artırır (71). HLH, primer (familial, FHL) ve sekonder formlar olmak üzere farklı patofizyolojik süreçlerin klinik ve immünolojik yansımasıdır.

### **2.4.1 Primer HLH**

Primer (familial) HLH, NK hücrelerin ve CTL'lerin granül bağımlı sitotoksik yolağındaki kusurlarla karakterize, otozomal resesif geçişli ciddi bir hastalıktır. FHL'nin genetik temeli, bu sitotoksik hücrelerin işlevi için gerekli olan PRF1, UNC13D ve STXBP2 gibi anahtar genlerdeki mutasyonlardır. Akraba evliliği sıklığının yüksek olduğu toplumlarda daha yaygın görülmesi, otozomal resesif kalıtım modelini destekler. FHL insidansı coğrafi ve etnik farklılıklar gösterir ve Türkiye'de akraba evliliği yaygınlığı nedeniyle fazladır (72-74). FHL, proinflamatuvar sitokinlerin sistemik salınımı, sürekli makrofaj/histiyosit ve T hücre aktivasyonu ile karakterizedir.

Klinik ve laboratuvar bulguları arasında ateş, hepatosplenomegali, sitopeni, koagülopati ve hipertrigliseridemi yer alır. T hücreleri ve NK hücrelerinin sitotoksik

fonksiyonlarındaki bozukluk, FHL patogeneğinde önemli rol oynar (75). Normalde enfekte hücreleri ortadan kaldıran ve bağışıklık yanıtını düzenleyen bu hücrelerin işlevsizliği, aşırı makrofaj aktivasyonu ve yüksek sitokin üretimine yol açar. NK hücreleri ve CTL'ler, enfeksiyonlara karşı savunmada kritik öneme sahiptir ve IFN- $\gamma$  gibi moleküller salgılayarak bağışıklığı uyarır, makrofajları aktive eder ve enfekte hücreleri yok eder (76). FHL'nin beş alt tipi (FHL1-5) ve bu alt tiplerin patojenik genleri tanımlanmıştır: PRF1 (FHL2), UNC13D (FHL3), STX11 (FHL4) ve STXBP2 (FHL5).

FHL1, kromozom 9 üzerindeki henüz tanımlanamayan bir gen defektinden kaynaklanır (77). FHL2, PRF1 eksikliği ile ilişkili olup, insanlarda PRF1 sentez veya fonksiyonundaki doğuştan gelen kusurlar veya PRF1 salınım bozuklukları, aktive olmuş sitotoksik T hücrelerinin antijen sunum hedeflerini temizleyememesine yol açar. Bu durum, T hücreleri ve makrofaj sisteminin kontrolsüz genişlemesine ve sonuçta FHL2'nin ortaya çıkmasına neden olur (78). FHL2, tüm FHL vakalarının %20-40'ını oluşturur ve Türkiye'de bu mutasyonların görülme sıklığı diğer ülkelere göre daha yüksektir (79).

FHL3, UNC13D geni ile ilişkilidir ve bu gen, granüllerin plazma membranına kenetlenmesini sağlayan Munc13-4 proteinini kodlar. FHL3 hastalarında, litik granüller düzgün kenetlenmesine rağmen füzyon ve sitolitik enzim salınımı bozulmuştur (80).

FHL4, kromozom 6q24'te bulunan STX11 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. STX11, bağışıklık hücrelerinde vezikül hazırlama ve membran füzyonunda rol oynar. FHL4, Kürt kökenli ailelerde prevalansı yüksektir (81).

FHL-5, STXBP2 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. STXBP2'deki bir defekt, NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesinde azalmaya neden olur ve FHL-5 vakalarının %10'u bu gen mutasyonlarıyla ilişkilidir (82).

FHL vakalarının %70-80'inde hastalık başlangıcı 1 yaşın altındadır (83). FHL semptomları arasında uzun süreli ateş, belirgin ve progresif hepatosplenomegali ve sitopeni yer alır. Lenfadenopati hastaların yarısından azında görülür ve genellikle

belirgin değildir. Ayrıca ödem, deri bulguları ve geçici deri döküntüleri gibi semptomlar da ortaya çıkabilir. FHL2 hastalarının %35'inde ve FHL3 hastalarının %60'ında nörolojik belirtiler gözlemlenebilir (84). Bu belirtiler arasında huzursuzluk, bilinç düzeyinde azalma, nöbetler, hipotoni, kranial sinir felçleri, körlük, bilinç kaybı, ataksi, hemipleji/tetrapleji ve artmış kafa içi basınç bulunur. Nörolojik anormallikler, hastalığın ilerlemiş aşamalarında daha yaygındır. Çocuklarda, diğer sistemik semptomlara ek olarak şişkin fontanel, ense sertliği, kas tonusunda anormallikler ve konvülsiyonlar gibi nörolojik belirtiler gözlemlenebilir (85). Semptomlar genellikle viral enfeksiyonlarla tetiklenir; Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve parvovirüs bunlar arasında sayılabilir (86).

Sitopeni, özellikle trombositopeni, FHL hastalarında çok yaygın bir bulgudur ve genellikle anemi ve nötropeni ile birlikte görülür. Şiddetli anemiye rağmen, retikülosit sayıları genellikle orta düzeydedir. HLH'de tipik olan NK hücreleri ve T hücrelerinin sitotoksitesinin bozulması, FHL'nin önemli bir özelliğidir. NK hücresi fonksiyonlarının bozulması, bazen asemptomatik taşıyıcılar da dahil olmak üzere aile üyelerinde de tespit edilebilir (87).

Laboratuvar bulguları arasında hipertrigliseridemi, hiperferritinemi, yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri, artmış serum transaminazları ve bilirubin ile karaciğer fonksiyon bozuklukları bulunur. Hiperferritinemi, özellikle dikkat çekici ve tanı koymada önemli bir bulgudur (88). Hipofibrinojenemi ve diğer pıhtılaşma anormallikleri görülebilir, ancak bu durum genellikle dissemine intravasküler koagülasyon ile ilişkili değildir ve olası kanama eğilimi çoğunlukla düşük trombosit sayısından kaynaklanır. CD25 seviyeleri, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ve tedavi öncesi yüksek, tedavi sonrası normal seviyelere döner, bu da hastalığın aktivitesini izlemek için kullanılabilir (89). Nörolojik tutulumu olan FHL hastalarında sıklıkla beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış protein seviyeleri ve orta derecede pleositoz vardır. Nörolojik semptomları olan hastalarda lomber ponksiyon sırasında intrakraniyal basınç artışı riskine dikkat edilmelidir (90).

Hastalığın ilerleyen aşamalarında, kemik iliği, dalak, karaciğer ve MSS gibi organlarda aktif makrofajlar, lenfositler ve hemofagositoz birikimi gözlemlenebilir. İlk aşamalarda kemik iliği aspirasyonları tanısal olmayabilir, ancak tekrarlanan

aspirasyonlar hemofagositozu ortaya çıkarabilir. Tanısal olmayan durumlarda, karaciğer veya dalak biyopsisi faydalı olabilir, ancak özellikle dalak biyopsisi sonrası kanama riski dikkate alınmalıdır (91).

FHL şüphesi varsa, yapılan tetkikler tam kan sayımı ve kan filmi, karaciğer fonksiyon testleri, trigliseritler, ferritin ve pıhtılaşma profilini içerir. Kemik iliği aspirasyonu da tanısal amaçlarla yapılır, ancak başlangıçta sonuç negatif olsa bile, FHL hala olası bir teşhis olarak görülüyorsa, ilerleyen aşamalarda aspirasyon tekrar edilmelidir. Nörolojik tutulumdan şüpheleniliyorsa, lomber ponksiyon yapılabilir.

Histiyosit Topluluğu tarafından oluşturulan ve 2007'de revize edilen "HLH 2004 Tanı Kılavuzları", HLH'nin klinik ve laboratuvar tanısı için konsensus kararlarını sunmaktadır. Kesin moleküler testler yapılan kadar geçerli olan bu kriterler, FHL ile uyumlu olmayan aile öyküsü veya genetik test sonuçları durumunda, hastaların sekiz kriterden beşini karşılamasını gerektirir (92,93).

**Tablo 2: HLH tanı kriterleri**

Kriter	Açıklama
Ateş	Sürekli yüksek ateş
Splenomegali	Büyümüş dalak
Bisitopeni	<b>En az ikisi:</b> - Hemogloblin <9 g/dL - Trombosit <100.000/µL - Nötrofiller <1.000/µL
Hipertrigliseridemi ve/veya Hipofibrinojenemi	- Açlık trigliseridleri ≥ 265 mg/dL - Fibrinojen ≤ 150 mg/dL
Hemofagosit	Kemik iliği dalak veya lenf düğümlerinde malignite belirtisi olmadan hemofagositoz kanıtı
NK Hücre Aktivitesi	Doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi düşük veya yok
Ferritin	Serum ferritin ≥ 500 ng/mL
Çözünür CD25 (sIL-2Rα)	sIL-2 reseptör α ≥ 2.400 U/mL

Familial HLH, tedavi edilmezse ölümcül seyreden ve ortalama sağkalım süresi 2 ay olan bir hastalıktır. Hastalar genellikle ciddi enfeksiyonlar veya kontrolsüz sistemik inflamasyon ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilir. Tedavi, enfeksiyonları ve bağışıklık düzensizliğini kemoterapi ile kontrol altına almayı ve ardından HSCT ile kesin tedaviyi içerir. HLH'nin yüksek ölüm oranı nedeniyle, klinik ve laboratuvar tanısı konulur konulmaz tedaviye erken başlanmalıdır.

Günümüzde, siklosporin eklenerek modifiye edilmiş bir protokol (HLH-2004) kullanılmaktadır. Bu protokol, 8 hafta süren başlangıç tedavisini ve ardından HSCT'ye kadar düşük doz etoposid, prednizolon ve siklosporin A ile idame tedavisini içerir. Destekleyici tedavi, geniş spektrumlu antibiyotikler, profilaktik kotrimoksazol, oral anti-mikotik ilaçlar, antiviral tedavi ve intravenöz immünoglobulin içerir. İlk tedaviye yanıt alınamazsa, HLH prognozu kötüleşir ve hastalar özellikle MSS reaktivasyonu açısından yakından izlenmelidir. MSS reaktivasyonu durumunda, intratekal tedavi önerilir. Tedavi yoğunluğu azaldığında, enfeksiyonlar veya aşılama sonrası reaktivasyonlar yaygındır. Hastalık tekrarlırsa, başlangıç tedavisinin ikinci haftasına geri dönmelidir ([94,95](#)).

Alternatif tedavi seçenekleri sınırlı olsa da anti-TNF antikorları, anti-CD25, Campath-1H ve fludarabin gibi ilaçlar seçilmiş vakalarda etkili olabilir. Anti-IFN- $\gamma$  antikorları, perforin veya Rab27a eksikliği olan fare modellerinde HLH semptomlarını iyileştirmiştir, bu da IFN- $\gamma$ 'nın insanlarda HLH semptom kontrolü için potansiyel bir hedef olabileceğini gösterir. Erken tanı, yakın izleme ve hızlı tedavi, kesin tedavi verilmeden önce mortaliteyi azaltmanın en iyi yoludur.

Hematopoetik kök hücre nakli (HSCT), FHL için tek küratif tedavidir. 1986'da HLA uyumlu HSCT ile tedavi edilen ilk vaka rapor edilmiştir. HLH-94 protokolünün sonuçları, ailesel HLH vakalarında 3 yıllık genel sağkalım oranının %51, HSCT sonrası ise %62 olduğunu göstermiştir. HSCT'nin başarısı, genellikle hastalığın başlangıcında inaktif olmasına bağlıdır. Ölümlerin çoğu, nakilden sonraki ilk yıl içinde meydana gelirken, ikinci yıldan sonra nüks olasılığı azalır ([95](#)).

HSCT'nin riskleri arasında veno-oklüzif hastalık ve pnömoni gibi komplikasyonlar yer alır. Yoğunluğu azaltılmış bir kondisyonlama rejimi (RIC), bu komplikasyonların riskini azaltabilir ve hastalığı karışık kimerizmle bile kontrol etmek için yeterli olabilir. RIC'nin avantajı, reddetme riskinin artmasına rağmen, konvansiyonel HSCT'ye göre daha iyi sağkalım sağlamasıdır ([96](#)). Hastaların yaklaşık %50'si, nakilden sonra karışık kimerizm geliştirebilir, ancak lökositlerin %10-20'si stabil bir kimerizm ile sürekli remisyon elde edebilir. Bununla birlikte, HSCT sırasında hastalık aktivitesi, sağkalım sonucunu önemli ölçüde etkileyebilir. HSCT öncesi yeniden nüks olasılığı açısından yakın izleme önemlidir ([97](#)).

### 2.4.2 Sekonder HLH

Sekonder HLH, HLH için aile öyküsü veya bilinen genetik nedeni olmayan daha büyük çocukları (veya yetişkinleri) etkileyen ve enfeksiyonlara, malignitelere veya romatolojik hastalıklara yanıt olarak ortaya çıkan bir klinik durumdur. Primer ve sekonder HLH ayrımı zordur, ancak hızlı teşhis ve erken tedavi önemlidir.

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), en sık sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA) olmak üzere, sistemik lupus eritematozus (SLE), Behçet hastalığı, erişkin tipi Still hastalığı (AOSD) gibi farklı romatolojik hastalıklarda görülebilen yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur sJIA hastalarının yaklaşık %10'unda MAS gelişme riski bulunurken, %30'unda subklinik hastalık görülür (98,99). MAS, histiyositler ve T hücrelerinin aşırı aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımı ile karakterizedir. Hastalarda sıklıkla azalmış NK hücre fonksiyonu, düşük perforin ekspresyonu ve yüksek sCD8, sIL2Ra ve sCD163 seviyeleri görülür (100). Genetik yatkınlık ve hiperaktif TLR/IL1b sinyalizasyonu da MAS gelişiminde rol oynar. MAS'ın klinik belirtileri arasında ateş, hepatosplenomegali, hepatit, lenfadenopati ve dissemine intravasküler koagülopati (DIC) bulunur. Sitopeniler genellikle geç bulgu olarak ortaya çıkar. MAS, sJIA'nın ilk belirtisi olabilir ve hemofagositik lenfositik (HLH)'den ayırt edilmesi zordur. Tedavide steroidler, siklosporin, intravenöz immünoglobulin ve biyolojik ajanlar kullanılır (101).

Malignite ile ilişkili HLH, öncelikle lenfomalar ve T veya NK hücreli lösemilerle ilişkilendirilir, ancak diğer kanser türleriyle de ilişkili olabilir (102). Enfeksiyonla ilişkili HLH'de en sık görülen etken EBV'dir. Japonya'da yapılan bir çalışmada HLH olan hastaların %40'ında EBV enfeksiyonu tespit edilmiştir (103). EBV-HLH'de, EBV'nin baskın olarak enfekte ettiği hücreler genellikle T hücreleri veya hem B hem de T hücreleridir (104). Solunum sinsityal virüsü, rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonları da sekonder HLH'ye yol açabilir (105). EBV-HLH'nin patogeneğinde genetik yatkınlık veya EBV'nin neden olduğu immünolojik düzensizlik rol oynayabilir, ancak virüsün T hücrelerini enfekte etmesinin HLH gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (106). EBV ile ilişkili HLH durumlarında rituksimab ve intravenöz immünoglobulin tedavi seçenekleri arasındadır (99,104).

## **2.5 SEPSİS VE SEPTİK ŞOK**

Sepsis, çocukluk çağının en önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Yunanca “çürümek” anlamına gelen sepo fiilinden türetilen sepsis teriminin doğru ve erken teşhisi, prognoz açısından büyük bir öneme sahiptir. Yapılan araştırmalarda 2017 yılında dünya genelinde 3 milyondan fazla çocuğun sepsis nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Çocukluk döneminde sepsis gelişme riski, diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğundan, doğru ve zamanında teşhis konulmasının önemi artmaktadır. Sepsis tanımının zaman içerisindeki değişimi, hastalığın daha spesifik ve tanımlanabilir kılınması amacıyla bir dizi güncellemeyi gerektirmektedir.

### **2.5.1 Sepsis Tanımının Tarihsel Gelişimi:**

Sepsisin tanımı ilk kez 1992 yılında, yoğun bakım alanında uzmanlaşmış uluslararası bir ekip tarafından yapılan bir konsensus ile belirlenmiştir. Bu tanımda sepsis, sistemik inflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) olarak adlandırılmıştır.

Sepsis, SIRS ile birlikte kanıtlanmış (pozitif kültür) ya da klinik ile şüphelenilmiş enfeksiyon bulunmasıdır. Enfeksiyon varlığı kanıtlanmamış olsa da klinisyen tarafından hastanın septik görüntüsünün tespiti önemlidir.

**Tablo.3:2001 yılı Uzlaşı raporuyla belirlenen Sepsis -2 Tanı Kriterleri:**

<b>Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon ve aşağıdaki kriterlerden en az biri;</b>
<b>Genel kriterler</b>
• Ateş (>38,3 °C)
• Hipotermi (<36 °C)
• Takipne
• Bilinç değişikliği
• Diyabet olmayanlarda hiperglisemi (kan şekeri>140 mg/dL)
<b>İnflamatuvar kriterler</b>
• Lökositöz yaşa göre >2 SD olması
• Lökopeni yaşa göre <2 SD olması
• Normal beyaz küre sayısı ile beraber>%10 bant formu
• Plazma C reaktif protein değerinin normalin >2 SD olması
• Plazma prokalsitonin değerinin normalin >2 SD olması
<b>Hemodinamik kriterler</b>
• Arteriyel hipotansiyon (yaşa göre normal değerinin <2 SD olması)
<b>Organ disfonksiyon kriterleri</b>
• Arteriyel hipoksemi (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300)
• Akut oligüri (yeterli sıvı replasmanına rağmen 2 saatte idrar çıkışı < 0.5mL/kg/saat)
• Kreatinin artışı>0.5 mg/dl
• Koagülasyon bozukluğu (INR>1.5 ve PTT >60 sn)
• İleus (barsak seslerinin olmaması)
• Trombositopeni <100.000/mm <sup>3</sup>
• Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4mg/dl)
<b>Doku perfüzyon kriterleri</b>
• Hiperlaktatemi >2mmol/L
• Kapiller dolum zamanının uzaması veya deride alacalı görünüm

Sepsis tanılı hastada başka nedene bağlı olmayan ve 40 ml/kg sıvı tedavisine rağmen devam eden kardiyovasküler disfonksiyondur. Erişkin hastalarda hipotansiyon olması kardiyovasküler disfonksiyonu gösterir. Çocuk hastalarda septik şok tanısı için hipotansiyon olması şart değildir. Çocuklarda vasküler tonus daha uzun süre korunabildiğinden hipotansiyon gelişmeden çok daha önce şok tablosu var olabilir. Bu nedenle taşikardi ile birlikte seyreden hipoperfüzyon da çocuklarda septik şok olarak tanımlanır. Çocuklarda hipotansiyon geç bulgu olduğu için varlığı hastalık ciddiyeti artmış dekompanse şok tablosu geliştiğini gösterir.

**Tablo 4: Sepsis 2 tanımlamasında organ disfonksiyonu kriterleri**

<b>Organ Sistemleri</b>	<b>Detaylar</b>
<b>Kardiyovasküler</b>	<u>1 saatte 40 ml/kg IV sıvı bolusu uygulanmasına rağmen aşağıdakilerden en az 1'i:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Yaşa göre tansiyonun &lt;%5 persentil olması (hipotansiyon) veya yaşa göre sistolik kan basıncının &lt;2 SD olması</li><li>- Kan basıncı normalizasyonu için vazoaaktif ilaç ihtiyacı</li></ul> <u>Aşağıdakilerden en az 2'si:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Açıklanamayan metabolik asidoz: baz açığı &gt; 5.0 mEq/L</li><li>- Artmış arteriyel laktat (normalin 2 katı veya üzeri)</li><li>- Oligüri: idrar çıkışı &lt; 0,5 ml/kg/saat</li><li>- Kapiller dolum zamanında uzama (&gt;5 sn)</li><li>- Periferik ve santral sıcaklık arasında 3°C'den fazla fark olması</li></ul>
<b>Solunum</b>	<u>Aşağıdakilerin en az 1'i:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Siyanotik kalp hastalığı veya bilinen akciğer hastalığı olmayan çocuklarda PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;300 olması</li><li>- PaCO<sub>2</sub> &gt; 65 mmHg olması veya bazal PaCO<sub>2</sub> değerinde 20 mmHg ve üzeri artış</li><li>- ≥% 92 O<sub>2</sub> satürasyonu için &gt;%50 FiO<sub>2</sub> ihtiyacı</li><li>- İnvaziv veya non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı</li></ul>
<b>Nörolojik</b>	<u>Aşağıdakilerin en az 1'i:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Glasgow Koma Skoru (GKS) ≤ 11</li><li>- Bazal skoru anormal hastalarda GKS'de akut olarak ≥3 puan düşüş</li></ul>
<b>Hematolojik</b>	<u>Aşağıdakilerin en az 1'i:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Trombosit sayısının &lt;80000/mm<sup>3</sup> olması veya kronik hematoloji/onkoloji hastaları için son 3 günde ölçülen en yüksek değere göre trombosit sayısında %50 düşüş</li><li>- INR &gt; 2</li></ul>
<b>Renal</b>	Yaşa göre serum kreatinin değerinin normalin üst sınırının 2 katı artması veya bazal kreatininde 2 kat artış
<b>Karaciğer</b>	<u>Aşağıdakilerin en az 1'i:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Total bilirubin ≥ 4 mg/dL (yenidoğan için geçerli değildir)</li><li>- ALT'nin yaşa göre normalin üst sınırının 2 katı artması</li></ul>

Pediyatrik ve erişkin sepsis arasında bazı ortak noktalar olmasına rağmen, patofizyoloji, klinik prezantasyon ve tedavi yaklaşımlarında önemli farklılıklar vardır. Hayati belirti sapmaları ve muayene bulguları erişkinlerde gözlenenlerle karşılaştırıldığında genellikle belirsiz olduğundan, sepsisin tanınması ve teşhisi pediyatrik hastalarda önemli bir zorluk oluşturur.

2016 yılında sepsis yeniden tanımlanmış, Sepsis- 3 tanı kriterleri belirlenmiş, "SIRS" ve "şiddetli sepsis terimleri kaldırılmıştır. Sepsis, enfeksiyona karşı konağın

uygunsuz yanıtının neden olduğu, hayatı tehdit eden organ yetmezliği olarak tanımlanmıştır (107).

2024 yılında çocuklarda sepsis ve septik şok için Phoenix Kriterleri tanımlanmıştır (108). Bu kriterler, 35 uluslararası pediatri doktoru ve hemşire uzmanından oluşan bir topluluk tarafından geliştirilmiş ve yaklaşık 3000 klinisyenin katılımıyla yapılan anketlerden elde edilen bulgular, sistematik bir inceleme ve meta-analiz ışığında revize edilmiştir. Phoenix Kriterleri, çocuklarda enfeksiyonla ilişkili yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluklarını tanımlamakta ve sepsis ile septik şok riskini puanlamak için organ fonksiyon bozukluğu ölçümlerini kullanmaktadır (108).

### **2.5.2 Sepsis etyolojisi**

Sepsisin etiyolojisinde gram negatif ve gram pozitif bakteriler başta olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar rol oynar. E. coli, Klebsiella spp., P. aeruginosa gibi gram negatif bakteriler ve S. aureus, Streptococcus spp. gibi gram pozitif bakteriler sık karşılaşılan sepsis etkenleridir. Nadiren fungal, viral, riketsiyal ve parazitik enfeksiyonlar da sepsis tablosuna neden olabilir. Sepsisin etiyolojik ajanlarının doğru tanımlanması, antimikrobiyal tedavi ve enfeksiyon önlemleri açısından kritik öneme sahiptir.

Sepsisin en belirgin özelliği olan organ yetmezliği, en sık solunum ve kardiyovasküler sistemlerde görülmekle birlikte böbrek, MSS, hematolojik ve karaciğer fonksiyonlarını da etkileyebilir. Çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ') ne kabul edilen hastalarda solunum yetmezliği, şok ve böbrek yetmezliği en sık nedenler arasındadır. Sepsisli hastaların çoğunda tek organda yetmezlik gelişirken, yaklaşık %20'sinde iki organ, %5 kadarında ise üç veya daha fazla organda akut yetmezlik tablosu ortaya çıkar. Etkilenen organ sayısı arttıkça mortalite de artar. Organ disfonksiyonunun ciddiyetini belirlemek için klinik bulgular, laboratuvar verileri ve terapötik müdahalelere dayalı çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

### **2.5.3 Sepsis Hastalarında Hematolojik ve Biyokimyasal Değerlendirme**

Sepsis şüphesi olan hastalarda tam kan sayımı, metabolik profil, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi için

kan örnekleri alınmalıdır. Sepsis tanısında yardımcı kriterler arasında lökositoz ( $>12.000/\text{mm}^3$ ), lökopeni ( $<4000/\text{mm}^3$ ), olgunlaşmamış nötrofil oranının %10'un üzerinde olması, CRP yüksekliği ve prokalsitonin artışı yer alır.

Prokalsitonin düzeylerindeki artış bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis ile ilişkili olsa da sepsis tanısındaki yeri sınırlıdır. Prokalsitonin, sepsis ile enfeksiyöz olmayan kritik hastalığı ayırt etmede yeterince duyarlı ve özgül bulunmamıştır. Ancak, enfeksiyonu olan kritik hastalarda antibiyotik tedavisinin sonlandırılma zamanını belirlemede yol gösterici olabilir.

Trombositopeni ( $<100.000/\mu\text{L}$ ), sepsisli hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Trombosit sayısında düşüklük, koagülasyon anormallikleri (INR  $>1,5$  veya aPTT  $>60$  saniye) ve fibrinoliz belirteçlerindeki yükseklik ile karakterize olan yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) tablosunu akla getirmelidir.

Laktat seviyelerindeki yükselme ( $>1$  mmol/L veya  $>9$  mg/dl, septik şokta bu değerlerin iki katına çıkabilir), doku perfüzyonunun bozulduğunu gösterir ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Arteriyel kan gazı analizinde genellikle kompensatuvar solunum alkalozu zemininde gelişen metabolik asidoz saptanır. Asidoz ve hipoksi, hastalığın ciddiyetini gösteren bulgulardır. Sepsis hastalarında sık görülen diğer laboratuvar bulguları arasında hiperglisemi, hipoalbuminemi, kapiller kaçak sendromu ve hepatik metabolizmada değişiklikler sayılabilir.

#### **2.5.4 Sepsis ve septik şok tedavi kriterleri**

Çocukluk çağında sepsis ve septik şok tedavisi, erken tanı ve hızlı müdahale gerektiren çok yönlü bir yaklaşımdır. Klinik muayene, vital bulguların izlenmesi ve laboratuvar testleri tanı sürecinde önemlidir. Erken dönemde sıvı replasmanı kritik olup, ilk tercih olarak izotonik kristalloid solüsyonlar kullanılır. Yeterli sıvı tedavisine rağmen kan basıncı düşükse, norepinefrin gibi inotropik ajanlar kullanılabilir. Sepsisin altında yatan enfeksiyonun tedavisi için geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalı ve antibiyotik seçimi hastanın özelliklerine ve yerel direnç paternlerine göre belirlenmelidir. Septik şokta sık görülen organ disfonksiyonlarını yönetmek için solunum, renal, kardiyovasküler ve diğer sistemlerin desteklenmesi önemlidir. Mekanik ventilasyon, renal replasman tedavisi ve kan ürünleri transfüzyonu gibi

yöntemler destekleyici tedavi olarak kullanılabilir. Bazı durumlarda, özellikle adrenal yetmezlik düşünölen vakalarda steroid tedavisi önerilebilir. Septik şok tedavisi, yoğun bakım ünitesinde multidisipliner bir yaklaşım ve yoğun izlem gerektirir. Çocukluk çağında sepsis ve septik şok yönetimi, hastanın yaşına, altta yatan hastalıklara ve semptomlara göre bireyselleştirilmeli ve sürekli izlem yapılmalıdır.



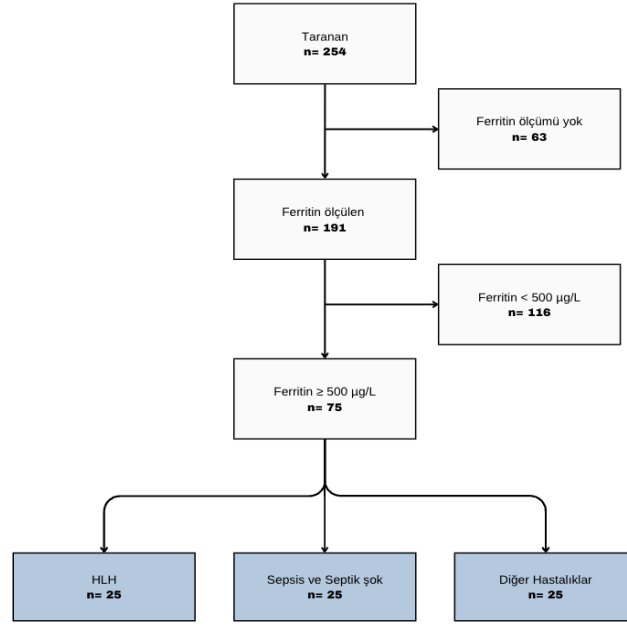
## 3 GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 ETİK KURUL ONAYI

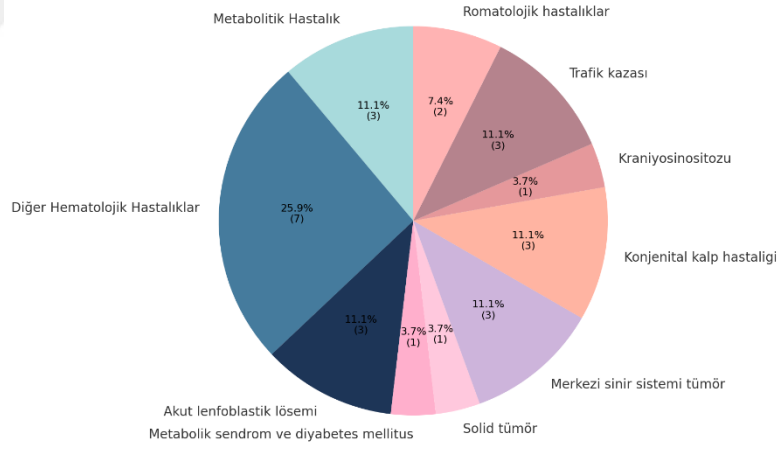
Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ), İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan tarih 16.06.2023 ve B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/254 sayılı onayı alındı (Bkz. Ek 1). Bu çalışma, SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 15 yataklı, 3. düzey, medikal ve cerrahi çocuk yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirildi. Hastanın kendisi veya yasal yakını çalışma hakkında bilgilendirilmiş olup Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzası alındı. (Bkz. Ek 2)

### 3.2 ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTALAR

Prospektif, tek merkezli ve kesitsel bir çalışma gerçekleştirildi. 01 Temmuz 2023 ile 1 Mayıs 2024 tarihleri arasında, hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesinde yatışı bulunan 1 ay ile 18 yaş aralığındaki 254 hasta yatışı oldu. 191 hastanın ferritin düzeyleri incelendi. Ferritin düzeyleri >500 ng/ml olan toplam 75 hasta aile onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar, sepsis/septik şok grubu, primer/sekonder hemofagositik sendrom grubu ve diğer hastalıklar grubu olmak üzere power analiz istatistiksel veriler doğrultusunda her biri 25 hastadan oluşan 3 gruba ayrıldı. Diğer hastalık grubunda; konjenital kalp hastalıkları, kemik iliği transplant, solid organ tümörleri, hematolojik maligniteler, intrakraniyal tümörler, immün yetmezlikler, metabolik hastalıklar, araç dışı trafik kazası hastalıkları yer aldı. Analiz edilecek veriler elektronik ortamda hasta dosyalarından elde edildi. Yetersiz dosya verisi olan hastalar, yoğun bakım ünitesinde 24 saatten az kalan hastalar ve 1 aydan küçük veya 18 yaşından büyük hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sepsis tanımlaması Sepsis-3 tanı kriterleri ile HLH tanımlaması HLH-2004 tanı kriterleri ile yapıldı.



**Şekil 2: Hasta Seçim Şeması**



**Şekil 3: Diğer Hastalıklar grubu hastalık dağılımı n=25.**

*Metabolik Hastalık (MPS tip 3 , Tip 1 sitrulinemi ve Sandhoff hastalığı); Diğer Hematolojik Hastalıklar (talasemi major, trombositopeni, hemolitik anemi ve aplastik anemi); Merkezi sinir sistemi tümör (epandimom ve medullablastom); Romatolojik hastalıklar (sistemik juvenil idiyopatik artrit). Solid tümör (Mixed over germ hücreli tümörü)*

### 3.3 KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda rutin olarak bakılan tam kan sayımı, biyokimyasal testler, koagülasyon parametreleri, kan gazları, C-reaktif protein

(CRP) ve prokalsitonin için alınan kan örnekleri hastanemiz hematoloji ve biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı; sIL2  $\alpha$  reseptörü için ayrılan serum örnekleri -80 derecede saklandı ve örnekler SBÜ Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Hastaların protokol numarası, yaşı (ay), cinsiyeti, vücut ağırlığı (kg), komorbidite durumu, yatışın ilk 24 saati içerisinde bakılan pediatrik mortalite risk skoru (PRISM skoru), pediatrik lojistik organ disfonksiyonu skoru (PELOD), uygulanan ek tedaviler, enfeksiyon varlığı, kültür üremeleri, çocuk yoğun bakım yatış gün sayısı, hastane yatış gün sayısı, mekanik ventilatör gereksinimi ve gün sayısı, inotrop ilaç infüzyonu ihtiyacı ve prognoz hazırlanan standart formlara kaydedildi. Hastaların laboratuvar verileri (tam kan sayımı, BUN, kreatinin, serum sodyum (Na), potasyum(K), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), laktat dehidrogenaz LDH, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), pH, bikarbonat, baz açığı, laktat, C- reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, trigliserit, INR ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)) standart formlara işlendi.

Hastaların PRISM, PELOD skorları yoğun bakım yatışının ilk 24 saati içinde bakılan değerlere göre hesaplanarak kaydedildi. PRISM skoru hesaplanırken sağlık bakanlığının web sitesindeki skorum sistemi kullanıldı (<https://sfar.org/scores2/prism2.php>). (Bknz: Ek 3) Hesaplama sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp hızı, solunum sayısı, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, protrombin time (PT), serum kalsiyum, potasyum, glukoz, total bilirubin, HCO<sub>3</sub> değerleri ile pupil reaksiyonu, Glasgow koma skoru parametreleri dikkate alındı. Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score2 (PELOD SKORU) <http://www.sfar.org/scores2/pelod2.php> web sitesinden hesaplandı. (Bknz: Ek 4)

### 3.4 SERUMLARIN AYRILMASI

Periferik kandan serum ayrılması için 5 cc periferik kan örneği kuru tüpe alınarak oda sıcaklığında 15-20 dakika pıhtılaşma gerçekleşinceye kadar bekletildi. Daha sonra 4000 xg'de 10 dakika santrifüj edilerek, santrifüj işleminden sonra tüpe üstte kalan serum sıvısı steril mikropipet uçları ile alınarak 2 ml'lik steril polipropilen eppendorf tüplerine konuldu ve serum örnekleri ELISA yapılıncaya kadar -80°C'de muhafaza edildi.

### 3.5 sIL-2R $\alpha$ ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya dahil edilen 75 hastada sIL-2 reseptör  $\alpha$  seviyesini ölçmek için ELISA yöntemi çalışıldı. Bu amaçla Human Soluble CD25 (sCD25) ELISA (CK-bio-13405, Coon Koon Bio, Çin) kiti kullanıldı. Kit, insan çözünür CD25 (sCD25) seviyesini ölçmek için çift antikor sandwich teknolojisine dayanan enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) prensibine dayanmaktadır. Kitin ölçüm aralığı: 1 ng/ml-40 ng/ml, duyarlılık: 0.1 ng/ml'dir.

### 3.6 DENEYİN YAPILIŞI

Standart kuyucukları ve test örneği kuyucukları belirlendi. Standart kuyucukları olarak belirlenen kuyucuklara 50  $\mu$ l standart solüsyonları duplike tekrarlı olacak şekilde eklendi. Standart solüsyonlar biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyucuğa antikor eklenmedi. Örnek kuyucuklarına önce 10  $\mu$ l numune eklendi, ardından 40  $\mu$ l örnek seyreltici eklendi. Her bir kuyucuğa (standart kuyucukları ve test örneği kuyucukları) 100  $\mu$ l HRP-konjugat reaktifi eklendi, ardından kapatma membranı ile kapatıldı ve hafifçe çalkalanarak 37°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu arada, 20 ml konsantre yıkama tamponu (25X) mezürde 500 ml'ye saf su ile tamamlanarak 1X yıkama tamponu hazırlandı. Inkübasyonun ardından dikkatlice kapatma filmi çıkartıldı, sıvı boşaltıldı. Ardından kuyucuklar 350  $\mu$ l yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Yıkama için otomatik plaka yıkayıcı (Biotek 405LS Washer) kullanıldı.

Yıkamadan sonra, her bir kuyuya önce 50  $\mu$ l kromojen çözeltisi A ve ardından 50  $\mu$ l kromojen çözeltisi B eklendi. Karıştırmak için hafifçe çalkalandı. Renk değişimi için karanlıkta 37°C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyonun ardından her kuyucuğa 50  $\mu$ l durdurma solüsyonu eklendi. Renk değişimi (mavi renkten sarıya) hemen gözlenmiş olup 15 dk içinde 450 nm'de plaka okuyucuda (Biotek Synergy HTX) absorbans değerleri belirlendi. Ardından standart eğri grafiğine göre serum sIL2r konsantrasyonları hesaplandı.

### 3.7 İSTATİKSEL ANALİZ

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G\*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü 1- $\beta$  ( $\beta$ =II. tip hata olasılığı) olarak ifade edildi ve %80 güce sahip olduğu belirlendi. Cohen tarafından belirlenen etki

büyüklüğü katsayılarına göre etki büyüklüğü ( $d=0.278$ ) gözleneceği varsayılarak, en az 75 örneklem sayısı olması gerektiği saptandı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 25 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov (Lilliefors düzeltmesiyle beraber) ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher' s Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4 BULGULAR

### 4.1 HASTALIKLARIN DEMOGRAFİK DEĞERLENDİRMESİ

Çalışma, yaşları 1 ay ile 213 ay arasında değişen ve %52'si erkek olan toplam 75 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların yaş ortalaması 70,3 ay olup, çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) yatış süreleri 3 gün ile 63 gün arasında değişmekte ve ortalama  $34 \pm 24$  gündü. Hasta grupları cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, ÇYBÜ ve hastanede kalış süresi açısından karşılaştırıldı, ancak anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 5).

**Tablo 5: Hasta gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

Ölçüm	HLH (n=25)	Sepsis (n=25)	Diğer Hastalıklar (n=25)	P-değeri
Yaş (ay)	Ort $\pm$ SS: 68,32 $\pm$ 64,6	Ort $\pm$ SS: 71,76 $\pm$ 71,3	Ort $\pm$ SS: 70,92 $\pm$ 64,8	0,8569
	Min-Max: 3-191	Min-Max: 1-192	Min-Max: 1-213	
Ağırlık (kg)	Ort $\pm$ SS: 47,2 $\pm$ 12	Ort $\pm$ SS: 38 $\pm$ 13	Ort $\pm$ SS: 45 $\pm$ 25	0,124
	Min-Max: 3-75	Min-Max: 4-68	Min-Max: 3,5- 80	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Ort $\pm$ SS: 95 $\pm$ 23,72	Ort $\pm$ SS: 90 $\pm$ 22,3	Ort $\pm$ SS: 102 $\pm$ 25	0,325
	Min-Max: 45-150	Min-Max: 40-140	Min-Max: 43-120	
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	Ort $\pm$ SS: 63 $\pm$ 18	Ort $\pm$ SS: 69 $\pm$ 16,9	Ort $\pm$ SS: 70 $\pm$ 25	0,631
	Min-Max: 35-97	Min-Max: 22-98	Min-Max: 20-100	
Yoğun Bakım Kalış Süresi (gün)	Ort $\pm$ SS: 34 $\pm$ 24	Ort $\pm$ SS: 23,875 $\pm$ 29,8	Ort $\pm$ SS: 23,4 $\pm$ 28,7	0,7088
	Min-Max: 2-63	Min-Max: 3-113	Min-Max: 1-110	
Hastane Kalış Süresi (gün)	Ort $\pm$ SS: 86,72 $\pm$ 223,4	Ort $\pm$ SS: 38,1 $\pm$ 36,4	Ort $\pm$ SS: 37,2 $\pm$ 29	0,9651
	Min-Max: 3-1066	Min-Max: 7-133	Min-Max: 5-11	
Cinsiyet Dağılımı	Kız: 16 (%64)	Kadın: 10 (%40)	Kadın: 10 (%40)	0,146
	Erkek: 9 (%36)	Erkek: 15 (%60)	Erkek: 15 (%60)	

Hasta grupları laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı. HLH hasta grubunda albumin ve kalsiyum düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük, LDH, CRP ve CRP/albumin oranı da belirgin olarak daha yüksek (sırasıyla  $p = 0,0016$ ,  $p = 0,0316$  ve  $p = 0,0258$ ), aPTT ise daha uzundu ( $p = 0,0229$ ). (Tablo 6)

**Tablo 6: Hasta gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması**

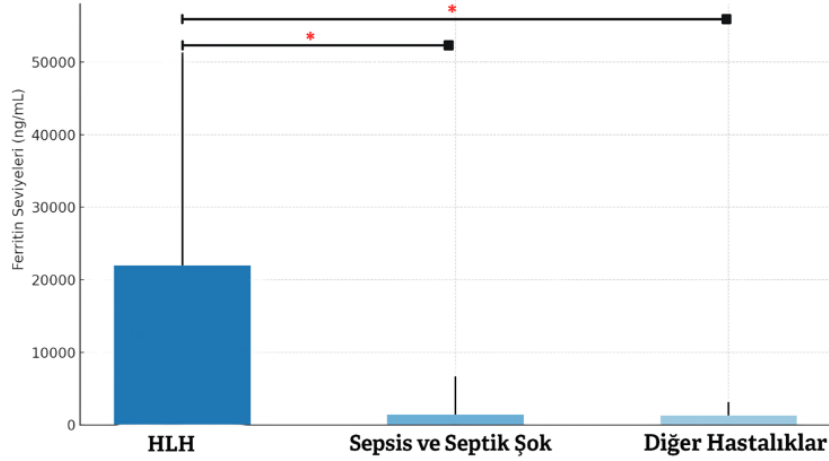
	HASTA GRUPLARI						P
	HLH (n=25)		Sepsis(n=25)		Diğer hastalıklar(n=25)		
	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	
Ferritin (ng/mL) *	21935, ± 31132	"	1394,56 ± 1291	515 - 5296	1350 ± 1360	500 - 6973	0,0000
sILr-2 (ng/mL) *	80,76 ± 17,48	36,50 - 110,30	71,46 ± 13,33	38,50 - 92,60	70,10 ± 15,43	36,50 - 95	0,0278
WBC (×10 <sup>9</sup> /µL)	11774 ± 13589	60,00 - 62660	17998,40 ± 24615	40- 129020	12285,60 ± 10114	2020 - 53630	0,2947
NEU (×10 <sup>9</sup> /µL)	9406,09 ± 12090	360,00 - 57010	9545,42 ± 8312	660 - 26340	7540,40 ± 5089	930 - 22890	0,8359
LYM (×10 <sup>9</sup> /µL)	3038,48 ± 4301	250,00 - 20175	3664,17 ± 3228	420- 13780	3891,20 ± 8945	90 - 45750	0,1225
HGB (g/dL)	9,52 ± 2,05	5,60 - 14,30	10,58 ± 2,68	3,60 - 15,80	10,30 ± 2,25	6,60 - 15,3	0,1466
HCT (%)	28,92 ± 5,82	16,60 - 43,40	31,67 ± 7,79	10,20 - 48,00	30,76 ± 6,32	19,4 - 44,2	0,1541
PLT (×10 <sup>9</sup> /µL)	167160 ± 15797	7000 - 532000	246400 ± 177933	16000 - 648000	201520 ± 136604	16000 - 503000	0,1810
AST (U/L) *	737,36 ± 1713	35 - 7175	90,20 ± 251,86	8,00 - 1288	165,16 ± 261,88	13 - 1042	0,0002
ALT (U/L) *	297,24 ± 681	11 - 3057	45,96 ± 106,32	5 - 544	157,56 ± 261,21	3 - 1105	0,0046
Üre (mg/dL)	50,4 ± 48,99	3,9 - 205	21,45 ± 11,89	3 - 50	29,68 ± 24,42	4,8 - 119	0,0708
Kreatinin (mg/dL)	0,79 ± 0,96	0,17 - 3,5	0,36 ± ,25	0,17 - 1,02	0,44 ± ,24	0,17 - ,96	0,0989
Albümin (g/dL) *	2,9 ± 0,62	2 - 4,2	3,32 ± ,66	2,4 - 4,7	3,57 ± ,73	1,8 - 4,6	0,0031
T. Protein (g/dL)	1848 ± 8987	4,8 - 44991	49,66 ± 16,11	2,37 - 75	54,84 ± 11,06	26, - 78	0,5101
Fibrinojen (mg/dL)	236,35 ± 206	48 - 648	292,97 ± 184,04	3,74 - 683	250,54 ± 185	95 - 782	0,2667
Na (mmol/L)	138,64 ± 7,02	131 - 156	137,64 ± 4,28	131 - 148	139,84 ± 4,38	132 - 147	0,1211
K (mmol/L)	4,38 ± ,93	2,69 - 6,3	4,03 ± 1,02	1,76 - 6,1	4,01 ± ,68	2,49 - 5,8	0,3356
Mg (mg/dL)	2,10 ± ,53	1,18 - 3,4	1,99 ± ,41	1,20 - 3	2,04 ± ,47	1,42 - 3,3	0,7300
Ca (mg/dL) *	7,97 ± ,89	5,40 - 9,6	8,78 ± ,81	7,40 - 10,4	8,58 ± ,68	7,60 - 9,8	0,0075
CRP (mg/L) *	67,83 ± 73,14	1,30 - 288	83,13 ± 123,95	0,20 - 490	34,04 ± 89,68	0,22 - 452	0,0316
PCT (ng/mL)	14,17 ± 24,76	0 - 100	8,87 ± 21,08	0 - 100	17,72 ± 54,32	0 - 266	0,1196
CRP/ALB *	28,20 ± 34	,41 - 134,38	26,77 ± 45,91	,04 - 196	10,44 ± 28,86	0,05 - 145,81	0,0258
Trigliserit (mg/dL)	319,85 ± 277	32 - 1054	204,5 ± 120,46	65- 416	281,25 ± 228,83	81 - 755	0,7755
LDH (u/l) *	1389 ± 1904	164 - 7842	484,56 ± 376,01	148- 1651	578,24 ± 503,31	194- 2091	0,0016
INR	1,65 ± 1,24	0,86 - 6,9	1,32 ± 0,29	0,96 - 2	1,38 ± 0,42	0,89 - 2,6	0,9021
aPTT (s) *	35,14 ± 10,58	21,4 - 74	29,90 ± 4,19	21,4 - 37,5	29,38 ± 8,52	18 - 51,1	0,0229
Laktat (mmol/L)	5,44 ± 8,82	0,6 - 43	5,68 ± 12,39	0,65 - 58	1,85 ± 0,95	0,42 - 4,4	0,0877
pH	7,35 ± ,16	6,89 - 7,53	7,37 ± ,11	7,13 - 7,54	7,38 ± ,11	7,08 - 7,51	0,9426
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	20,73 ± 5,19	11,5 - 33	23,01 ± 5,87	17,8 - 47	22,62 ± 2,8	18,8 - 29	0,2874

Kruskal Wallis Testi

\* = p<0,05,

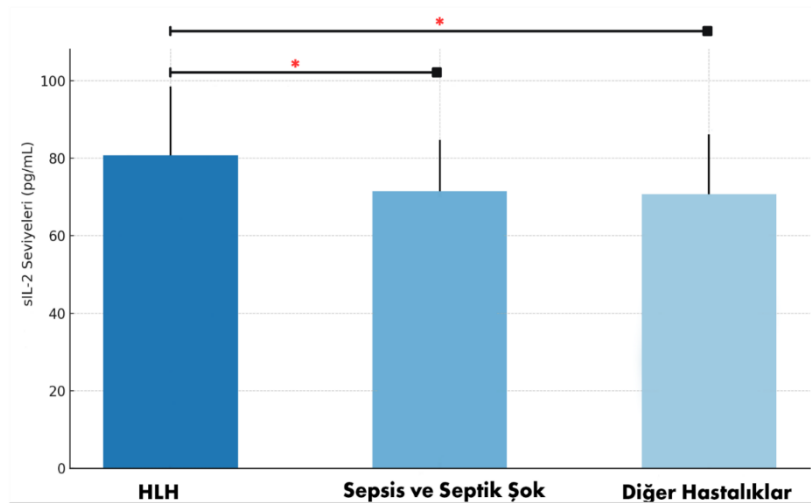
**sILr-2:** Çözünür İnterlökin-2 reseptörü, **WBC:** lökosit, **NEU:** nötrofil, **LYM:** lenfosit, **HGB:** hemoglobin, **HCT:** hematokrit, **PLT:** trombosit, **AST:** aspartat aminotransferaz, **ALT:** alanin aminotransferaz, **T. Protein:** toplam protein, **fibrinojen,** **Na:** sodyum, **K:** potasyum, **Mg:** magnezyum, **Ca:** kalsiyum, **CRP:** C-reaktif protein, **PCT:** prokalsitonin, **LDH:** laktat dehidrogenaz, **aPTT:** aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **HCO<sub>3</sub>:** bikarbonat.

HLH grubunun ortalama ferritin düzeyi sepsis ve diğer hastalıklar grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla 21935,92 ng/mL, 1394,56 ng/mL ve 1350,16 ng/mL,  $p < 0,0001$ ). Sepsis grubu ile diğer hastalık grubu arasında ferritin açısından bir farklılık yoktu. ( $p=0.793$ ). (Şekil 4). AST ve ALT seviyeleri de HLH grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı ( $p = 0,0002$  ve  $p = 0,0046$ ).



**Şekil 4 : Hemofagositik Lenfositosis (HLH), Sepsis ve Diğer Hastalıklarda Ferritin Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi\* =  $P < 0,05$**

HLH grubunda ortalama sIL-2R düzeyi  $80,76 \pm 17,48$  ng/mL iken, sepsis grubunda  $71,46 \pm 13,33$  ng/mL ve diğer hastalık grubunda ise  $70,10 \pm 15,43$  ng/mL olarak saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,029$  ve  $p = 0,015$ ). Ancak sepsis ve diğer hastalık grupları arasında sIL-2 düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.861$ ) (Şekil 5)



**Şekil 5: Hemofagositik Lenfositosis (HLH), Sepsis ve Diğer Hastalıklarda sIL-2Rα Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi\* =  $P < 0,05$**

Hasta grupları organ yetmezlikleri açısından değerlendirildi; diğer hastalıklar grubundaki hastaların hiçbirinde böbrek yetmezliği yokken bu oran HLH hastalarında %68 (n=17) ve sepsis hastalarında ise %88 (n=22) idi (p=0,005). Sepsis grubunda karaciğer yetmezliği oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,014). Kardiyovasküler yetmezlik açısından üç grup arasında bir fark saptanmadı. Benzer şekilde komorbidite varlığı, ekstrakorporeal tedavi ve mv gereksinimi açısından da gruplar arasında fark yoktu (**Tablo 7**).

**Tablo 7: HLH, Sepsis ve Diğer Hastalıkların kliniklerinin istatistiksel karşılaştırması**

		HASTA GRUPLARI						P
		HLH		Sepsis		Diğer hastalıklar		
		N	%	N	%	N	%	
MV İHTİYACI	Var	18	%72,0	16	%64,0	12	%48,0	0,207
	Yok	7	%28,0	9	%36,0	13	%52,0	
ORGAN YETMEZLİĞİ	Yok	3	%12,0	10	%40,0	9	%36,0	0,063
	Var	22	%88,0	15	%60,0	16	%64,0	
KARDİYAK YETMEZLİK	Yok	5	%20,0	11	%44,0	12	%48,0	0,086
	Var	20	%80,0	14	%56,0	13	%52,0	
RENAL YETMEZLİK*	Yok	17	%68,0	22	%88,0	25	%100,0	0,005
	Var	8	%32,0	3	%12,0	0	%0,0	
KARACİĞER YETMEZLİĞİ*	Yok	16	%64,0	24	%96,0	21	%84,0	0,014
	Var	9	%36,0	1	%4,0	4	%16,0	
TPE/SRRT/ECMO	TPE	4	%40,0	0	%0,0	1	%50,0	0,279
	SRRT	5	%50,0	2	%100,0	0	%0,0	
	ECMO	1	%10,0	0	%0,0	1	%50,0	
MORTALİTE*	Var	14	%56,0	5	%20,0	1	%4,0	0,000
	Yok	11	%44,0	20	%80,0	24	%96,0	
KOMORBİDİTE	Var	22	%88,0	20	%80,0	21	%84,0	0,743
	Yok	3	%12,0	5	%20,0	4	%16,0	

*Pearson Ki kare testi* \* = p<0,05

**MV:** Mekanik Ventilasyon, **TPE:** Total Plazma Değişimi, **SRRT:** Sürekli Renal Replasman Tedavisi, **ECMO:** Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu.

Gruplar mortalite açısından karşılaştırıldı. HLH hastalarında bu oran %56 iken sepsis hastalarında %20, diğer hastalıklar grubunda ise yalnızca %4 olarak saptandı (p<0.001). Kaybedilen hastaların ortalama ferritin düzeyi sağkalan hastalara göre

belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla 24.677,70 ng/mL ve 2.244,76 ng/mL,  $p = 0.001$ ). Benzer şekilde, kaybedilen hastaların PRISM ve PELOD skorları, üre, aPTT seviyeleri de anlamlı olarak daha yüksekti( $p<0.05$ ). (Tablo 8)

**Tablo 8: Mortaliteye göre hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması**

	MORTALİTE						P
	Var			Yok			
	N	Ort±SS	Min- Max	N	Ort±SS	Min-Max	
YAŞ (ay)	20	76 ± 69	4 - 203	55	68 ± 65	1 - 213	0,594
ÇYBÜ (gün)	20	34 ± 24	2 - 63	54	32 ± 67	1 - 468	0,487
HYS (gün)	20	75 ± 234	3 - 1066	54	46 ± 67	6 - 469	0,171
PRİSM	20	25 ± 9	6 - 41	55	18 ± 8	6 - 32	0,003
PELOD	20	28 ± 11	10 - .52	55	20 ± 9	10 - 52	0,008
SıI-2Rα (ng/ml)	20	74,44 ± 19,89	36 - 110	55	73.99 ± 14,58	544 - 100	0,943
FERRİTİN (ng/ml)	20	24678 ± 34280	582 - 117674	55	2245 ± 3563	500 - 22943	0,001
WBC (x10 <sup>3</sup> /μl)	20	14636 ± 14566	40 - 62660	55	13795 ± 18250	810 - 129020	0,611
NEU (x10 <sup>3</sup> /μl)	17	12764 ± 13288	640 - 57010	55	7581 ± 6547	360 - 26340	0,106
LYM (x10 <sup>3</sup> /μl)	17	4420 ± 5435	250 - 20175	55	3272 ± 6217	90 - 45750	0,533
HGB (g/dl)	20	10 ± 2	7,7 - 14	55	10 ± 2	4 - 16	0,957
HCT (%)	20	31 ± 6	23 - 43	55	30 ± 7	10 - 48	0,829
PLT (x10 <sup>3</sup> /μl)	20	203300 ± 174164	7000 - 532000	55	205655 ± 155706	15000 - 648000	0,792
AST (u/l)	20	837 ± 1912	8 - 7175	55	147 ± 253	13 - 1288	0,623
ALT (u/l)	20	324 ± 763	8 - 3057	55	110 ± 198	3 - 1105	0,565
ÜRE (mg/dl)	20	44 ± 32	3,9 - 124	55	30 ± 35	3 - 205	0,018
KREATİN (mg/dl)	20	1 ± 1	0,17 - 3	55	0 ± 1	0 - 4	0,153
ALBUMİN (g/dl)	20	3 ± 1	2,4 - 5	55	3 ± 1	2 - 5	0,339
T. PROTEİN (g/dl)	20	2297 ± 10049	2,37 - 44991	55	53 ± 11	5 - 78	0,943
FİBRİNOJEN(mg/dl)	14	289 ± 231	53 - 683	26	237 ± 168	4 - 782	0,910
NA (mmol/l)	20	141 ± 7	131 - 156	55	138 ± 4	131 - 147	0,264
K (mmol/l)	20	4 ± 1	2,12 - 6	55	4 ± 1	2 - 6	0,553
MG (mg/dl)	20	2 ± 1	1,18 - 3	55	2 ± 0	1 - 3	0,938
CA (mg/dl)	20	8 ± 1	5,4 - 10	55	9 ± 1	7 - 10	0,083
CRP (mg/l)	20	89 ± 106	0,2 - 340	55	52 ± 95	0 - 490	0,098
PCT (ng/ml)	20	14 ± 24	0,06 - 100	55	14 ± 40	0 - 266	0,074
CRP/ALBUMİN (mg/g)	20	32 ± 43	0,04 - 134	55	18 ± 35	0 - 196	0,114
TRİGLİSERİT(mg/dl)	14	318 ± 279	32 - 1054	20	271 ± 221	47 - 832	0,624
LDH (u/l)	20	1352 ± 2142	148 - 7842	55	623 ± 508	164 - 2480	0,260
INR	20	2 ± 1	0,86 - 3	55	1 ± 1	1 - 7	0,465
APTT (s)	19	33 ± 6	24 - 49	55	31 ± 9	18 - 74	0,037
LAKTAT (mmol/l)	20	4 ± 4	1,14 - 18	55	4 ± 10	0 - 58	0,071
PH	20	7 ± 0	6,89 - 8	54	7 ± 0	7 - 8	0,281
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	20	22 ± 8	11,5 - 47	54	22 ± 3	13 - 31	0,131

Mann-Whitney U testi

\* =  $p<0,05$

**WBC:** Beyaz Kan Hücreleri, **NEU:** Nötrofiller, **LYM:** Lenfositler, **HGB:** Hemoglobin, **HCT:** Hematokrit, **PLT:** Platelet, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **T. PROTEİN:** Total Protein, **NA:** Sodyum, **K:** Potasyum, **MG:** Magnezyum, **CA:** Kalsiyum, **CRP:** C-Reaktif Protein, **PCT:** Prokalsitonin, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **INR,** **APTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **HCO<sub>3</sub>:** Bikarbonat, **ÇYBÜ:** Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış Süresi, **HYS:** Hastane Yatış Süresi, **PRISM:** Pediatrik Risk Mortalite Skoru, **PELOD:** Pediatrik Organ Disfonksiyonu Skoru, **sILr-2α:** Çözünür İnterlökin-2 Reseptörü.

Ferritin düzeyi 500 ile 1000 ng/mL arasında olan hastalarda mortalite oranı %12,9 (n=4) iken, 1000 ile 3000 ng/mL arasında olanlarda bu oran %20,8 (n=5) ve 3000 ng/ml'nin üzerinde olanlarda ise %55 (n=11) olarak saptandı (p=0.003). (**Tablo 9**). Benzer şekilde, MV ihtiyacı ile mortalite arasında da anlamlı bir ilişki vardı (p<0.001). MV uygulanan hastaların %41,3'ünün(n=19) kaybedildiği belirlendi.

#### **Tablo 9)**

Organ yetmezliğinin bulunması (özellikle kardiyovasküler ve renal yetmezlik), alınan kan, idrar ve trakeal aspirat kültürlerinde üreme olması, inotrop ilaç gereksinimi mortalite ile ilişkili bulundu. ALT, AST, CRP, PCT, laktat ve sIL-2R yüksekliği ile mortalite arasında bir ilişki yoktu. Benzer şekilde lenfopeni, trombositopeni ve hipoalbuminemi varlığı ile mortalite arasında da ilişki bulunamadı (**Tablo 9**)

**Tablo 9: Mortaliteye göre hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması**

		MORTALİTE				P
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
CİNSİYETİ	Kadın	12	%60,0	24	%43,6	0,210
	Erkek	8	%40,0	31	%56,4	
FERRİTİN YÜKSEKLİĞİ*	500-1000 Arası	4	%20,0	27	%49,1	0,003
	1000-3000 arası	5	%25,0	19	%34,5	
	3000 üzeri	11	%55,0	9	%16,4	
LENFOPENİ	Var	10	%50,0	27	%49,1	0,944
	Yok	10	%50,0	28	%50,9	
TROMBOSİTOPENİ	Var	8	%40,0	27	%49,1	0,485
	Yok	12	%60,0	28	%50,9	
AST YÜKSEKLİĞİ	Var	11	%55,0	33	%60,0	0,697
	Yok	9	%45,0	22	%40,0	
ALT YÜKSEKLİĞİ	Var	6	%30,0	21	%38,2	0,514
	Yok	14	%70,0	34	%61,8	
HIPOALBUMİNEMİ	Var	6	%30,0	12	%21,8	0,463
	Yok	14	%70,0	43	%78,2	
CRP YÜKSEKLİĞİ	Var	16	%80,0	38	%69,1	0,352
	Yok	4	%20,0	17	%30,9	
PCT ARTIŞI	Var	17	%85,0	34	%61,8	0,057
	Yok	3	%15,0	21	%38,2	
LAKTAT YÜKSEKLİĞİ	Var	12	%60,0	25	%45,5	0,265
	Yok	8	%40,0	30	%54,5	
MV İHTİYACI*	Var	19	%95,0	27	%49,1	0,000
	Yok	1	%5,0	28	%50,9	
ORGAN YETMEZLİĞİ*	Yok	2	%10,0	20	%36,4	0,027
	Var	18	%90,0	35	%63,6	
KARDİYAK YETMEZLİK*	Yok	2	%10,0	26	%47,3	0,003
	Var	18	%90,0	29	%52,7	
RENAL YETMEZLİK*	Yok	13	%65,0	51	%92,7	0,003
	Var	7	%35,0	4	%7,3	
KARACİGER YETMEZLİĞİ	Yok	15	%75,0	46	%83,6	0,396
	Var	5	%25,0	9	%16,4	

Pearson Ki-kare testi

\* =  $p < 0,05$

**AST:** aspartat aminotransferaz; **ALT:** alanin aminotransferaz ; **PCT:** prokalsitonin; **CRP:** C- reaktif protein; **MV:** mekanik ventilatör

Prokalsitonin yüksekliği, MV ihtiyacı, organ yetmezliğinin özellikle de kardiyovasküler yetersizliğin bulunması, inotrop ilaç gereksinimi ve kültürlerde üremenin olması ÇYBÜ yatış süresini uzatan risk faktörleri olarak belirlendi. (Tablo 10)

**Tablo 10: ÇYBÜ yatış süresini etkileyen faktörler**

		YBÜ YATIŞ SÜRESİ (GÜN)			P
		N	Ort±SS	Min-Max	
CİNSİYETİ	Kadın	36	30±77	2-468	0,482
	Erkek	38	53±172	1-1066	
LENFOPENİ	Var	37	34±78	1-468	0,846
	Yok	37	49±173	2-1066	
TROMBOSİTOPENİ	Var	35	32±79	2-468	0,653
	Yok	39	50±169	1-1066	
AST YÜKSEKLİĞİ	Var	43	33±73	2-468	0,746
	Yok	31	54±189	1-1066	
ALT YÜKSEKLİĞİ	Var	26	40±91	1-468	0,493
	Yok	48	42±153	2-1066	
HIPOALBUMİNEMİ	Var	18	76±248	3-1066	0,641
	Yok	56	31±66	1-468	
CRP YÜKSEKLİĞİ	Var	53	51±157	2-1066	0,275
	Yok	21	19±23	1-86	
PCT ARTIŞI	Var	51	53±160	2-1066	0,018
	Yok	23	15±20	1-86	
LAKTAT YÜKSEKLİĞİ	Var	36	33±78	2-468	0,377
	Yok	38	50±172	1-1066	
MV İHTİYACI	Var	45	62±169	2-1066	0,000
	Yok	29	9±12	1-60	
YANKO İHTİYACI	Var	14	10±9	3-37	0,139
	Yok	59	49±149	1-1066	
ORGAN YETMEZLİĞİ	Yok	22	13±15	1-60	0,035
	Var	52	54±158	2-1066	
KARDİYAK YETMEZLİK	Yok	28	12±14	1-60	0,006
	Var	46	59±168	2-1066	
RENAL YETMEZLİK	Yok	63	44±145	1-1066	0,201
	Var	11	30±31	2-113	
KARACİĞER YETMEZLİĞİ	Yok	60	46±148	1-1066	1,000
	Var	14	22±28	2-113	
KÜLTÜRDE ÜREME	Var	45	61±169	2-1066	0,000
	Yok	28	10±12	1-45	
İNOTROP KULLANIMI	Var	47	59±166	2-1066	0,004
	Yok	27	12±14	1-60	
STERÖİD	Yok	47	56±166	1-1066	0,312
	Var	27	16±15	2-57	
İVİĞ	Yok	41	19±23	1-110	0,260
	Var	33	69±197	2-1066	
IL-1Ra	Yok	61	23±27	1-113	0,798
	Var	13	127±309	2-1066	
MORTALİTE	Var	20	67±236	2-1066	0,487
	Yok	54	32±67	1-468	
HLH	Var	25	76±226	2-1066	0,868
	Yok	49	24±29	1-113	
KOMORBİDİTE	Var	62	47±146	2-1066	0,307
	Yok	12	13±13	1-43	

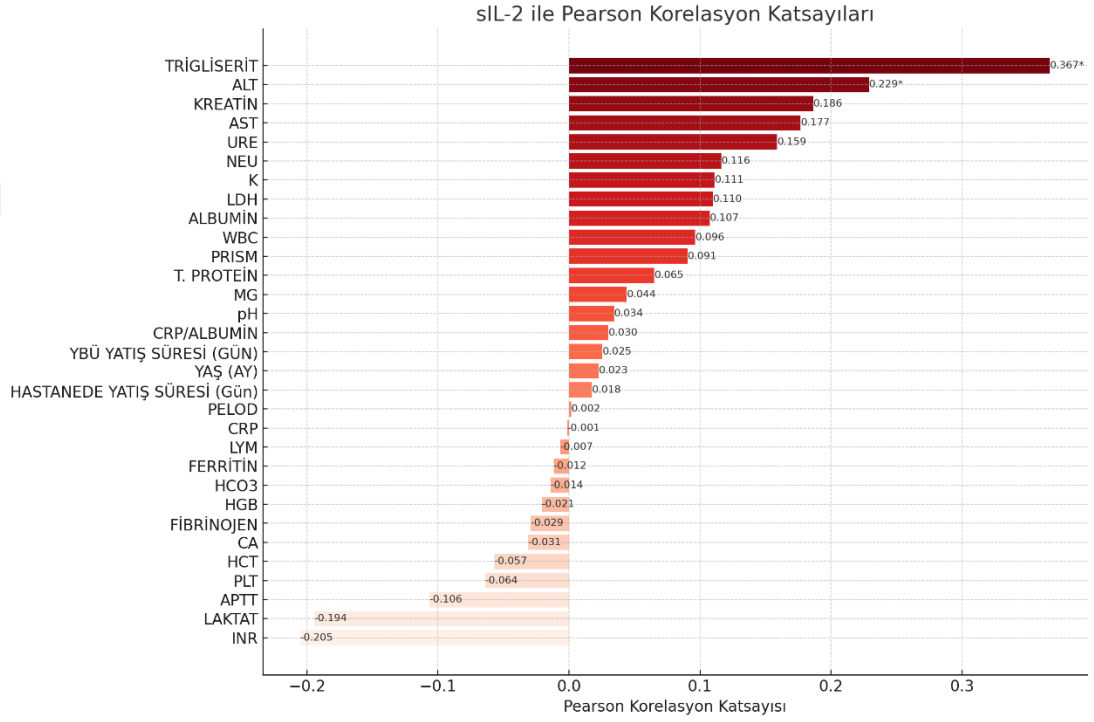
Mann-Whitney Test

\* =  $p < 0,05$

**ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **CRP:** C-Reaktif Protein, **MV:** Mekanik Ventilasyon, **PCT:** Prokalsitonin, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat **IL-1Ra:** interleukin-1 reseptör antagonisti

## 4.2 FERRİTİN VE sIL-2R $\alpha$ KLİNİK PARAMETRELERİYLE KOLERASYONU

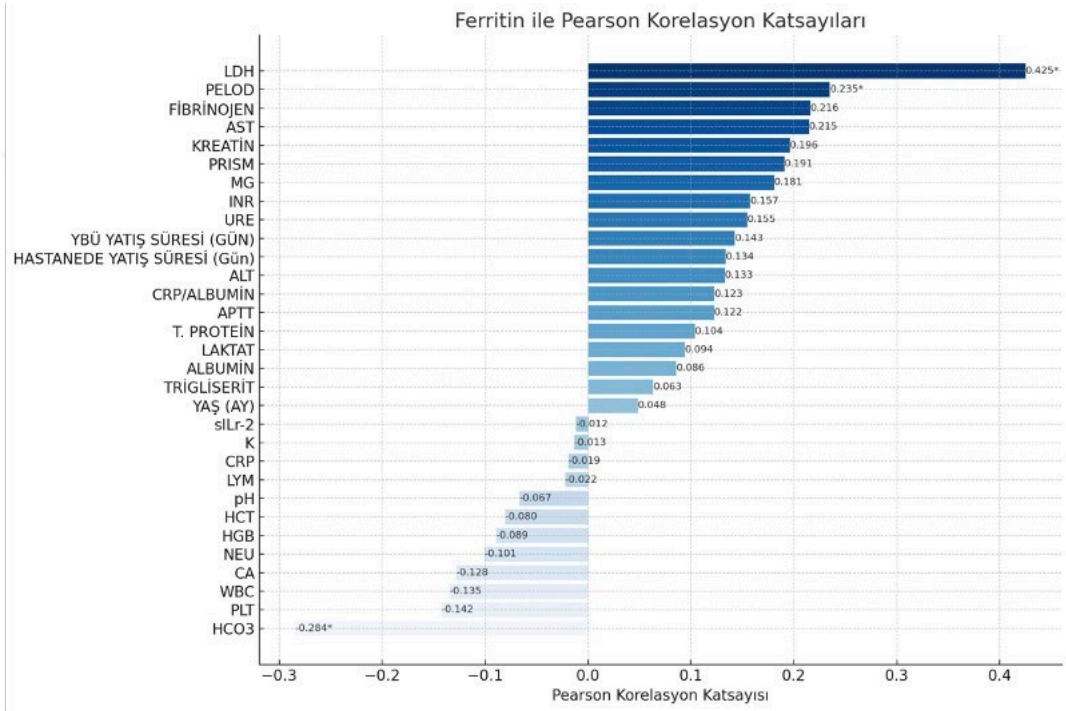
Klinik veri ve laboratuvar parametreleri ile sIL-2R arasında korelasyon incelendi. ALT ile sIL-2 seviyeleri arasında zayıf pozitif bir korelasyon (Pearson Korelasyonu: 0.229,  $p = 0.048175$ ) gözlemlendi. Trigliserit ile sIL-2 arasında ise orta düzeyde pozitif bir korelasyon (Pearson Korelasyonu: 0.367,  $p = 0.032946$ ) vardı. Diğer laboratuvar parametreleri ile bir korelasyon yoktu. (Şekil 6)



Şekil 6: sIL-2R $\alpha$  seviyeleri ile çeşitli klinik parametreler arasındaki Pearson korelasyon grafiği. \* =  $p < 0,05$ .

*ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, NEU: Nötrofiller, LDH: Laktat Dehidrogenaz, WBC: Beyaz Kan Hücreleri, PRISM: Pediatrik Risk Mortalite Skoru, PELOD: Pediatrik Organ Disfonksiyonu Skoru, CRP: C-Reaktif Protein, LYM: Lenfositler, HGB: Hemogloblin, HCT: Hematokrit, PLT: Platelet, APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamani, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, T. PROTEİN: Toplam Protein, CA: Kalsiyum, MG: Magnezyum, K: Potasyum.*

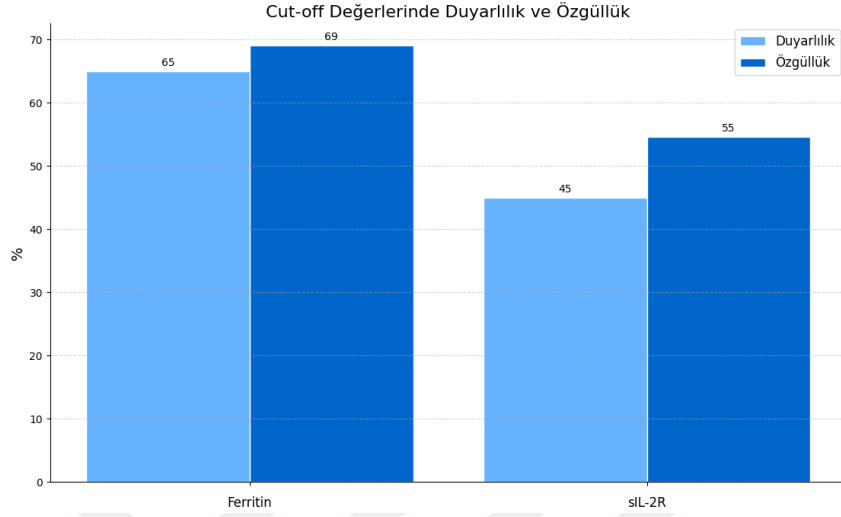
Ferritin ile klinik veri ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon incelendi. Ferritin ve LDH arasında güçlü bir pozitif korelasyon tespit edildi (Pearson Korelasyon Katsayısı: 0.425,  $p = 0.000144$ ). Bunun yanı sıra, ferritin ile HCO<sub>3</sub> (Bikarbonat) arasında anlamlı negatif korelasyon (Pearson Korelasyon Katsayısı:-0.284,  $p = 0.014277$ ) ve PELOD ile pozitif korelasyon (Pearson Korelasyon Katsayısı: 0.235,  $p = 0.042788$ ) belirlendi. İncelenen diğer parametreler ile ferritin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Şekil 7)



**Şekil 7: Klinik veri ve laboratuvar parametreleri ile ferritin arasındaki Pearson korelasyon grafiği. \* =  $p < 0,05$ .**

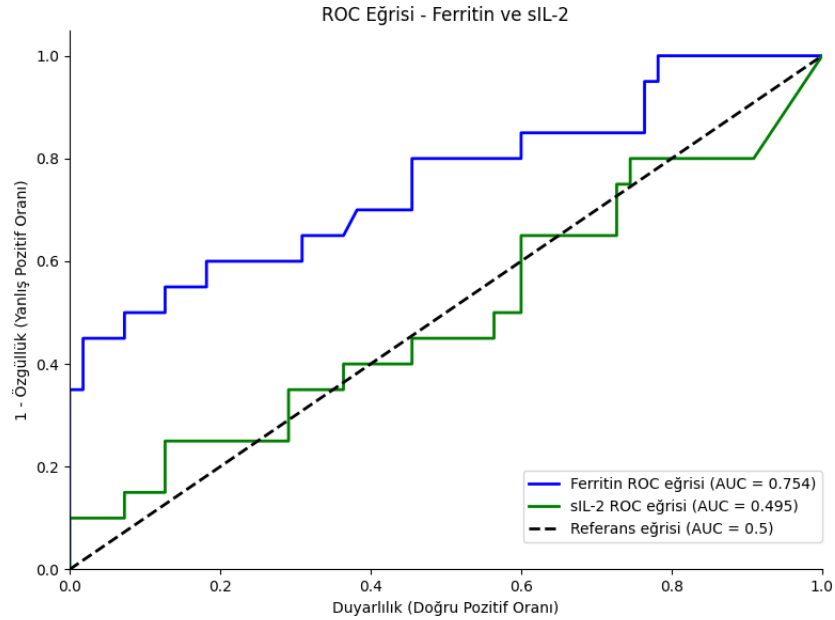
**ALT:** Alanin Aminotransferaz, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **NEU:** Nötrofiller, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **WBC:** Beyaz Kan Hücreleri, **PRISM:** Pediatrik Risk Mortalite Skoru, **PELOD:** Pediatrik Organ Disfonksiyonu Skoru, **CRP:** C-Reaktif Protein, **LYM:** Lenfositler, **HGB:** Hemoglobin, **HCT:** Hematokrit, **PLT:** Platelet, **APTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, **INR:** Uluslararası Normalleştirilmiş Oran, **YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi, **T. PROTEİN:** Toplam Protein, **CA:** Kalsiyum, **MG:** Magnezyum, **K:** Potasyum.

### 4.3 FERRİTİN VE sIL-2R $\alpha$ 'NİN MORTALİTE TAHMİNİNDE BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ



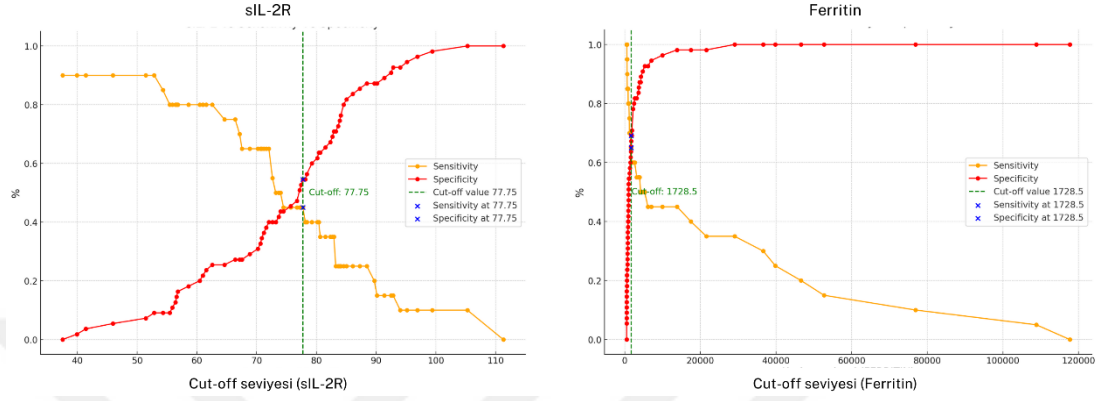
**Şekil 8: Mortalite tahmininde Ferritin ve sIL-2R $\alpha$  Duyarlılık ve Özgüllük Karşılaştırması**

Çalışmada, ferritin ve sIL-2'nin mortalite tahmininde biyobelirteç olma potansiyeli incelendi. Ferritinin, 1728 ng/mL kesme noktasında %65'lik duyarlılık ve %69.09'luk özgüllüğe sahip olduğu tespit edildi. sIL-2R'nün ise 77.7 kesme noktasında duyarlılığı %45 ve özgüllüğü %54 idi (Şekil 9)



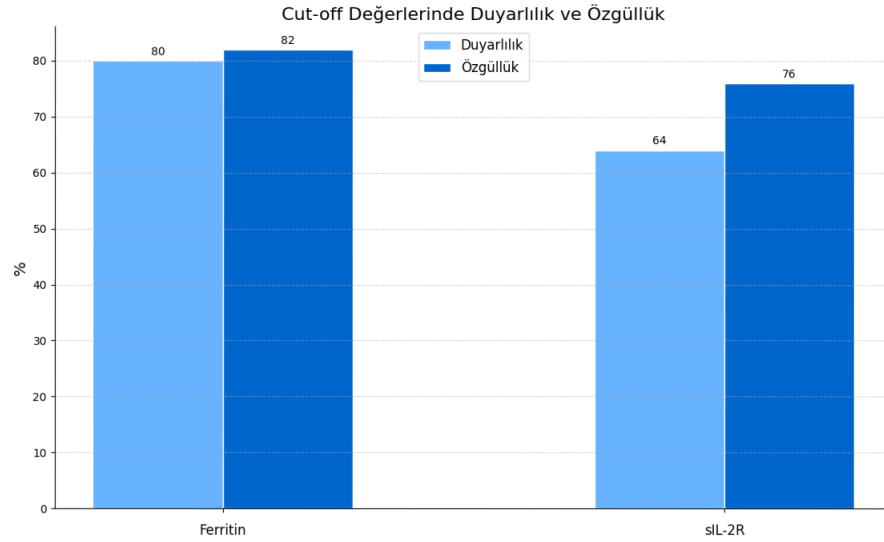
**Şekil 9: Mortalite Öngörüsündeki Ferritin ve sIL-2R Düzeylerinin ROC Eğrisi Analizi**

Çalışmada, ferritin ve sIL-2Rα'nın mortalite tahmininde biyobelirteç olma potansiyeli incelendi Ferritinin, 1728 ng/mL kesme noktasında %65'lik duyarlılık ve %69.09'luk özgüllüğe sahip olduğu tespit edildi. sIL-2Rα'nın ise 77.7 kesme noktasında duyarlılığı %45 ve özgüllüğü %54 idi. (*Şekil 10*)

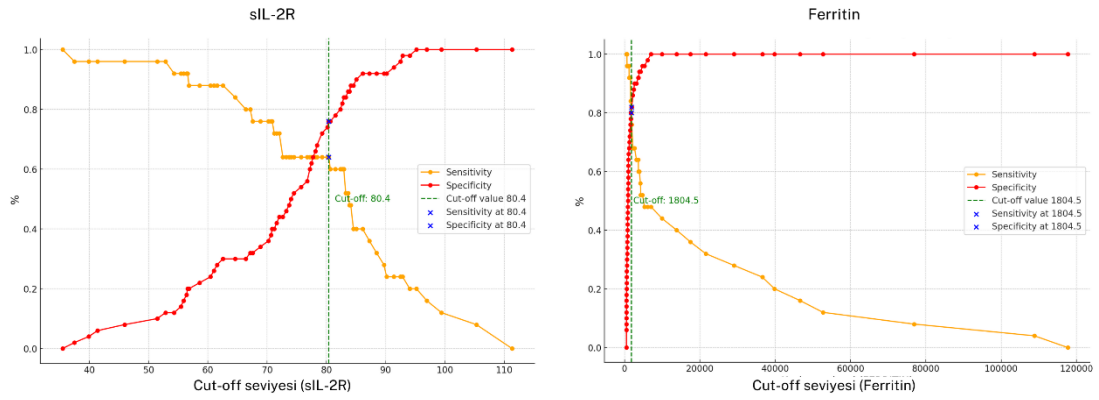


**Şekil 10: sIL-2R ve Ferritin Biyobelirteçlerinin Tanısal Kesme Değeri Belirleme Analizi.**

#### 4.4 FERRİTİN VE SİL-2'NİN HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ İÇİN BİYOBELİRTEÇ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

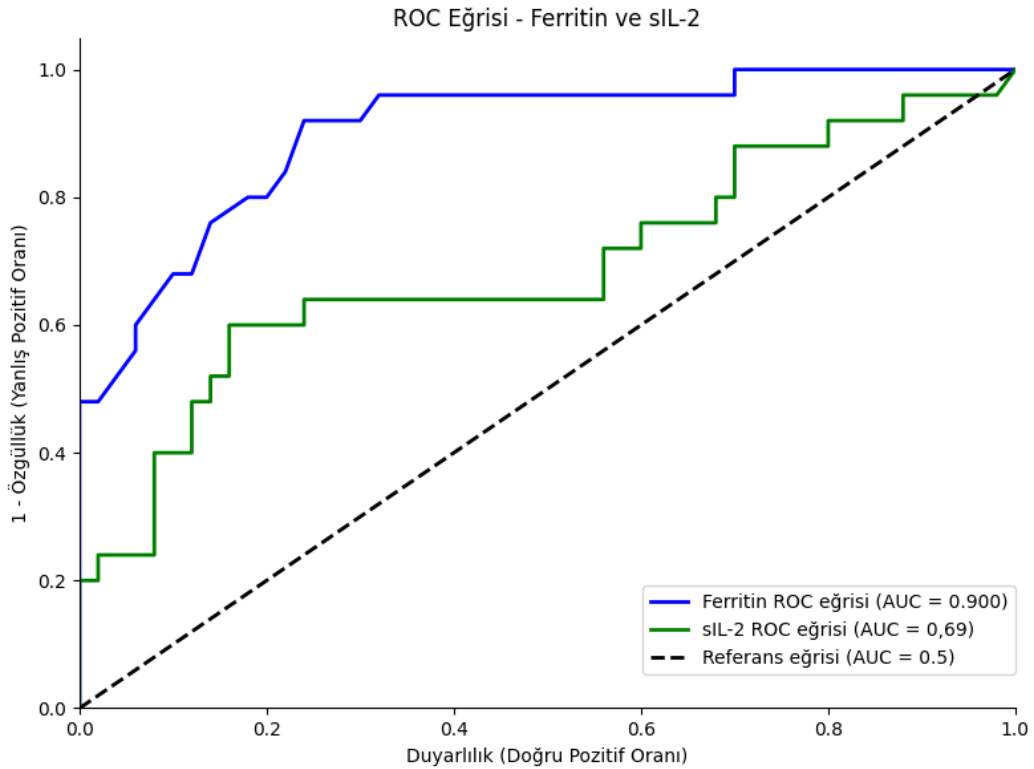


**Şekil 11: HLH İçin Ferritin ve sIL-2R'nin Duyarlılık ve Özgüllük Karşılaştırması**



**Şekil 12:: HLH Hastalığı Tanısında sIL-2R ve Ferritin Biyobelirteçlerinin Tanısal Kesme Değeri Belirleme Analizi.**

Hemofagositik Lenfositosisiz tanısında biyobelirteç olarak potansiyel taşıyan ferritin ve sIL-2'nin tanısal performansları değerlendirildi. HLH tanısında 1804 ng/mL kesme noktasında ferritinin %80 duyarlılık ve %82 özgüllüğe sahipken, 80.4 kesme noktası ile sIL-2R'ünün duyarlılığı %64 ve %76 olarak belirlendi. (Şekil 13)



**Şekil 13: HLH için Ferritin ve sIL-2R ROC Eğrisi ile Karşılaştırmalı Analizi**

## 5 TARTIŞMA

Ferritin, inflamasyon ve infeksiyon ile tetiklenen bir akut faz reaktandır. Septik hastalarda da ferritin düzeyi artar ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Çocuklarda normal ferritin düzeyi yaş ve cinsiyete göre küçük değişiklikler olmakla birlikte 10-300 ng/ml'dir. Yapılan çalışmalarda solunum yetmezliği gelişen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan pediatrik hastalarda normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir (109). Kronik transfüzyonlar, infeksiyon, otoimmün hastalık, kök hücre transplantasyonu, hemolitik anemi, karaciğer hastalığı, malignensi, renal hastalık, metabolik sendrom ve hemofagositik lenfositosis serum ferritin düzeyini arttıran en sık nedenlerdir (110-112). Orak hücreli anemi (ferritin 5422±855 ng/ml) ve talasemili (ferritin 3638±1378 ng/ml) çocuklarda transfüzyon ile ilişkili olarak ferritin düzeyinde artış vardır ve kardiyak disfonksiyon göstergesidir. Allojenik kemik iliği transplantasyonundan 1 yıl sonra demir yüküne sekonder artan ferritin düzeyi, kardiyak, hepatik ve endokrin disfonksiyon ile de ilişkili bulunmuştur (113).

Ağır sepsis ve septik şok tablosundaki çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada ferritin düzeyinin 21 ile 2210 ng/ml arasında bulunduğu rapor edilmiştir (114). Çok yüksek ferritin düzeyleri (3000 ile >10.000 ng/ml) HLH ve MAS ile ilişkilidir. MAS, pediatrik romatolojik hastalıkların komplikasyonu olarak bilinir, sekonder ya da reaktif HLH olarak da tanımlanır, kontrolsüz bir immün aktivite vardır. Her iki durum da özellikle tedavi edilmediğinde veya tanı geciktiğinde yüksek mortalite oranına sahiptir (92,115). Çalışmamızda sepsisli hasta grubunda ortalama ferritin düzeyi 1394 ng/ml (min.515-maksimum 5296 ng/ml) saptandı. HLH hastalarının ortalama ferritin düzeyi ise 21.935 ng/ml idi. HLH grubu ile sepsis ve diğer hastalıklar grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kaybedilen hastaların ortalama ferritin düzeyi sağ kalan hastalara göre belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla 24.677,70 ng/ml ve 2.244,76 ng/ml, p = 0.001).

Kritik hastalarda ferritin yüksekliği sık görülen bir durumdur, ancak HLH oldukça nadirdir. Sepsis, SIRS, çoklu organ yetmezliği sendromu ile MAS/HLH tedavisi çok farklı olduğundan, ferritin düzeyinin >3000 ng/ml olması immünespresif tedaviden yarar görecektir olan MAS/HLH hastalarının ayırt edilmesine katkıda

bulunabilir. Bu hastalıkların erken tanınması, hastalığın kötü gidişatını sınırlayabilir ve prognozu iyileştirebilir.

Grange ve ark., erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada sekonder HLH'li kritik hastaların ayırt edilmesinde ferritin kullanılabilişliğini araştırdılar. Hastaların %76'sında presipite eden faktörün bakteriyel enfeksiyon ve bunların %30'unun da E. coli enfeksiyonu kaynaklı olduğunu saptadılar. 106 hastanın 40'ının (%43) kaybedildiğini bildirdiler. Kaybedilen hastaların yaşıyanlara oranla daha yüksek laktat, ferritin, LDH ve daha düşük fibrinojen düzeyi ile megakaryosit oranına sahip olduklarını belirttiler. Serum ferritin düzeyinin  $>2000 \mu\text{g/L}$  olmasının mortaliteyi belirlemede sensitivitesi %71, spesifitesi ise %76 idi (116). Benzer şekilde, düşük megakaryosit oranı da yoğun bakım ünitesi (YBÜ) mortalitesini belirleyen diğer bir faktördü. Ünal ve ark. da YBÜ'sindeki erişkin hastalarda yaptıkları benzer bir çalışmada, yüksek ferritin düzeyinin mortaliteyi belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptadılar (117). Çalışmamızda HLH hastalarında mortalite oranı %56 iken sepsis hastalarında %20 ve diğer hastalık grubunda ise yalnızca %4 olarak saptandı ( $p<0.05$ ). Kaybedilen hastaların PRISM ve PELOD skorları, üre, aPTT seviyeleri de anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Benzer şekilde, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı ile mortalite arasında da anlamlı bir ilişki vardı, MV uygulanan hastaların %41.3'ü kaybedilmişti. Organ yetmezliğinin bulunması (özellikle kardiyovasküler ve renal yetmezlik), alınan kan, idrar ve trakeal aspirat kültürlerinde üreme olması, inotrop ilaç gereksinimi de mortalite ile ilişkili bulundu. ALT, AST, CRP, PCT, laktat ve sIL-2R $\alpha$  yüksekliği ile mortalite arasında bir ilişki yoktu. Benzer şekilde, lenfopeni, trombositopeni ve hipoalbuminemi varlığı ile mortalite arasında da ilişki bulunamadı. Ferritin ile LDH ve PRISM arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, HCO<sub>3</sub> ile anlamlı bir negatif korelasyon vardı. sIL-2R $\alpha$  ile ALT ve trigliserit arasında pozitif bir korelasyon saptandı.

Septik hastalarda tedavi sırasında ferritin düzeyinde gözlenen azalmanın da klinik yanıt izleminde yararlı bir belirteç olabileceği de bilinmektedir (110). HLH klinik bulguları ile sepsis bulguları çoğu zaman benzer olduğundan, HLH'li hastalarda tanı atlanmakta ya da geç konmaktadır. Tedaviye yanıt vermeyen ve uzayan ateşlerde,

açıklanamayan sitopeni durumlarında HLH mutlaka hatırlanmalı ve ferritin düzeyi bakılmalıdır.

Kritik erişkin hastalarda özellikle sepsis ile HLH'nin ayırt edilmesinde optimal ferritin düzeyinin kaç olduğu halen tartışmalıdır. Erişkin YBÜ hastalarında yapılan çalışmalarda optimal ferritin düzeylerinin 3095 µg/L ve 3951 µg/L olduğu rapor edilmiştir (118,119). Barba ve ark. 71 erişkin HLH hastasında yaptıkları çalışmada ortalama ferritin düzeyinin 10.600 µg/L olduğunu saptadılar (120).

Bennett ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda artmış serum ferritin düzeyinin mortalite ile ilişkisini araştırdılar. Serum ferritin düzeyi  $\geq 1000$  ng/ml olan toplam 171 hasta çalışmaya dahil edildi. Ferritin düzeyi  $>3000$  ng/ml olan hasta grubunun, mortalite oranının serum ferritin düzeyi 1000-3000 ng/ml olan hasta grubuna göre 4.32 kat daha yüksek olduğunu bildirdiler (121). Ferritin düzeyi 500 ile 1000 ng/ml arasında olan hastalarda mortalite oranı %12,9 iken, 1000 ile 3000 ng/ml arasında olanlarda bu oran %20,8 ve 3000 ng/ml'nin üzerinde olanlarda ise %55 bulundu ( $p=0.003$ ). Mortalite tahmininde 1728 ng/ml kesme noktasında %65'lik duyarlılık ve %69,09'luk özgüllüğe sahip olduğumuzu belirledik. sIL-2R $\alpha$ 'nın ise 77,7 kesme noktasında duyarlılığı %45 ve özgüllüğü %54 idi; bu sonuçlar, ferritinin mortaliteyi öngörmede sIL-2R $\alpha$ 'ya göre daha iyi bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır.

HLH-2004 tanı kriterlerinden biri de sIL-2R $\alpha$ 'dır. Yapılan pediatrik çalışmada,  $\geq 2400$  U/ml düzeyinin %93 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (92). Zhang ve arkadaşları, sIL-2R $\alpha$ 'nın sağkalım oranını ve tedaviye yanıtı değerlendirmede iyi bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (122). Hayden ve arkadaşları da yoğun bakım ünitesi dışındaki erişkin HLH hastalarında 2515 U/ml değerinin %100 sensitivite ve %72,5 spesifite ile en mükemmel öngörü sağlayan değer olduğunu göstermişlerdir (123).

Lachman ve ark.'nın yaptıkları çalışmada en yüksek ferritin düzeyi HLH hastalarında saptanırken (31.674 µg/L), bunu sırasıyla septik şok (1.545 µg/L), sepsis (1.448 µg/L) ve diğer tanılarla izlenen hastalar (974 µg/L) izlemekteydi. HLH ve diğer grupların ferritin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu

( $p < 0.001$ ). Benzer şekilde en yüksek sIL-2R $\alpha$  düzeyi HLH grubuna aitti (7.072 U/ml), bunu da sırasıyla diğer hastalıklar (2.586 U/ml), septik şok (2.571 U/ml) ve sepsis grubu (1.761 U/ml) izliyordu ( $p:0.001$ ). HLH tanısı için 9.083  $\mu\text{g/L}$  ferritin düzeyinin sensitivitesi %92.5, spesifitesi ise %91.9 olarak saptandı. Aynı çalışmada 4.621 U/ml sIL-2R $\alpha$  düzeyinin HLH tanısında sensitivitesinin %66.7, spesifitesinin ise %76.7 olduğu belirlendi (124). Çalışmamızda HLH tanısında 1804 ng/ml kesme noktasında ferritinin %80 duyarlılık ve %82 özgüllüğe sahipken, 80.4 kesme noktası ile sIL-2R $\alpha$ 'nın duyarlılığı %64 ve %76 olarak belirlendi. Bu durum, sIL-2R $\alpha$ 'nın HLH teşhisinde kullanılabileceğini, ancak ferritinden daha az güvenilir bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır.



## 6 SONUÇLAR

- Çalışma, yaşları 1 ay ile 213 ay arasında değişen ve %52'si erkek olan toplam 75 hasta ile gerçekleştirildi.
- Hasta grupları cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, ÇYBÜ ve hastanede kalış süresi açısından karşılaştırıldı, ancak anlamlı bir fark saptanmadı.
- HLH grubunun ortalama ferritin düzeyi sepsis ve diğer hastalıklar grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla 21935,92 ng/mL, 1394,56 ng/mL ve 1350,16 ng/mL,  $p < 0,0001$ ). Sepsis grubu ile diğer hastalık grubu arasında ferritin açısından bir farklılık yoktu. ( $p=0.79$ ). AST ve ALT seviyeleri de HLH grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı ( $p = 0,0002$  ve  $p = 0,0046$ ).
- HLH grubunda ortalama sIL-2R $\alpha$  düzeyi  $80,76 \pm 17,48$  ng/mL iken, sepsis grubunda  $71,46 \pm 13,33$  ng/mL ve diğer hastalık grubunda ise  $70,10 \pm 15,43$  ng/mL olarak saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,029$  ve  $p = 0,015$ ). Ancak sepsis ve diğer hastalık grupları arasında sIL-2R $\alpha$  düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.861$ ).
- HLH hasta grubunda albümin ve kalsiyum düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük, LDH, CRP ve CRP/albümin oranı da belirgin olarak daha yüksek (sırasıyla  $p = 0,0016$ ,  $p = 0,0316$  ve  $p = 0,0258$ ), aPTT ise daha uzundu ( $p = 0,0229$ ). Hasta grupları organ yetmezlikleri açısından değerlendirildi; diğer hastalıklar grubundaki hastaların hiçbirinde böbrek yetmezliği yokken bu oran HLH hastalarında %68 ( $n=17$ ) ve sepsis hastalarında ise %88 ( $n=22$ ) idi ( $p=0,005$ ). Sepsis grubunda karaciğer yetmezliği oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,014$ ). Benzer şekilde komorbidite varlığı, ekstrakorporeal tedavi ve mv gereksinimi açısından da gruplar arasında fark yoktu.
- Gruplar mortalite açısından karşılaştırıldı. HLH hastalarında bu oran %56 iken sepsis hastalarında %20, diğer hastalıklar grubunda ise yalnızca %4 ( $n=1$ ) olarak saptandı ( $p<0.001$ ).

- Kaybedilen hastaların ortalama ferritin düzeyi sağkalan hastalara göre belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla 24.677,70 ng/mL ve 2.244,76 ng/mL,  $p = 0.001$ ). Benzer şekilde, kaybedilen hastaların PRISM ve PELOD skorları üre, aPTT seviyeleri de anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ).

- Ferritin seviyesi 500 ila 1000 ng/mL aralığında olan hastaların mortalitesi %12,9 (n=4) iken, 1000 ila 3000 ng/mL aralığında olanların mortalitesi %20,8 (n=5) ve 3000 ng/mL'nin üzerinde olanların ise %55 (n=11) olarak saptandı ( $p = 0.003$ ).

- Ayrıca, MV gereksinimi ile ölüm oranı arasında da anlamlı bir bağlantı saptandı ( $p < 0.001$ ). MV alan hastaların %41,3'ünün (n=19) hayatını kaybettiği tespit edildi.

- Organ yetmezliğinin bulunması (özellikle kardiyovasküler ve renal yetmezlik), alınan kan, idrar ve trakeal aspirat kültürlerinde üreme olması, inotrop ilaç gereksinimi mortalite ile ilişkili bulundu. ALT, AST, CRP, PCT, laktat ve sIL-2R $\alpha$  yüksekliği ile mortalite arasında bir ilişki yoktu. Benzer şekilde lenfopeni, trombositopeni ve hipotalbüminemi varlığı ile mortalite arasında da ilişki bulunamadı.

- Prokalsitonin yüksekliği, MV ihtiyacı, organ yetmezliğinin özellikle de kardiyovasküler yetersizliğin bulunması, inotrop ilaç gereksinimi ve kültürlerde üremenin olması ÇYBÜ yatış süresini uzatan risk faktörleri olarak belirlendi.

- Ferritin ile LDH ve PELOD arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bunun yanı sıra, ferritin ile HCO<sub>3</sub> (Bikarbonat) arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. İncelenen diğer parametreler ile ferritin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

- Mortalite tahmininde ferritin, 1728 ng/mL kesme noktasında %65'lik duyarlılık ve %69.09'lük özgüllüğe sahip olduğu tespit edildi. sIL-2R $\alpha$ 'nın ise 77.7 kesme noktasında duyarlılığı %45 ve özgüllüğü %54 idi.

- HLH tanısında 1804 ng/mL kesme noktasında ferritin %80 duyarlılık ve %82 özgüllüğe sahipken, 80.4 kesme noktası ile sIL-2R $\alpha$ 'nın duyarlılığı %64 ve %76 idi.

## KAYNAKÇA

1. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D’Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: Macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;11(1). doi:10.1186/1741-7015-11-185.
2. Vassilopoulos A, McCormick W, Lakhani A. Update in hyperferritinemic syndromes: Recognition and management - a scoping review. *J Brown Hosp Med.* 2022;1(3). doi:10.1186/s12872-022-02456-7.
3. Laufberger V. Sur la cristallisation de la ferritine. *Soc Chim Biol.* 1937; 19:273-5.
4. Schmiedeberg O. 106. ueber das ferratin und seine diätetische und therapeutische anwendung. *Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1894;33(2-3):166-190.
5. Andrews SC, Harrison PM, Yewdall SJ, et al. Structure, function, and evolution of ferritins. *J Inorg Biochem.* 1992;47(1):161-174. doi:10.1016/0162-0134(92)80045-p.
6. Proudhon D, Briat JF, Lescure AM. Iron induction of ferritin synthesis in soybean cell suspensions. *Plant Physiol.* 1989;90(2):539-544. doi:10.1104/pp.90.2.539.
7. Shimokhina NY, Savchenko AA, Petrova MM. Peculiarities of platelet metabolism in patients with acute coronary syndrome with anxiety–depressive disorders and informativity of enzymes in the forecast of development of cardiovascular complications. *Pharmaceuticals.* 2020;13(8). doi:10.3390/ph13080173.
8. Charlie-Silva I, Klein A, Gomes JMM, et al. Acute-phase proteins during inflammatory reaction by bacterial infection: Fish-model. *Sci Rep.* 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-41041-7.
9. Zarjou A, Black LM, McCullough KR, et al. Ferritin light chain confers protection against sepsis-induced inflammation and organ injury. *Front Immunol.* 2019; 10:131. doi:10.3389/fimmu.2019.00131.
10. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol.* 2018;181(3):331-340. doi:10.1111/bjh.15166.
11. W. M. Ferritin in human tissues and serum. *Clin Haematol.* 1982;11(2):275-307.
12. Milman N, Byg KE, Ovesen L, Kirchhoff M, Jürgensen KS. Iron status in Danish women, 1984–1994: A cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur J Haematol.* 2003;71(1):51-57. doi:10.1034/j.1600-0609.2003.00072.x.
13. Ogilvie C, Fitzsimons K, Fitzsimons EJ. Serum ferritin values in primary care: Are high values overlooked? *J Clin Pathol.* 2010;63(12):1124-1126. doi:10.1136/jcp.2010.079152.
14. Adams PC, McLaren CE, Speechley M, McLaren GD, Barton JC, Eckfeldt JH. HFE mutations in Caucasian participants of the Hemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level <1000 µg/L. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(7):390-392. doi:10.1155/2013/493170. PMID: 23862168; PMCID: PMC3956024.
15. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia—a clinical overview. *J Clin Med.* 2021;10(9):2000. doi:10.3390/jcm10092000.

16. Makker J, Hanif A, Bajantri B, Chilimuri S. Dysmetabolic hyperferritinemia: All iron overload is not hemochromatosis. *Case Rep Gastroenterol.* 2015;9(1):60-65. doi:10.1159/000375198.
17. Sood R, Bakashi R, Hegade VS, Kelly SM. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Br J Gen Pract.* 2013;63(611):331-332. doi:10.3399/bjgp13X669440.
18. Hamoudi AB, Taqi V. Iron overload cardiomyopathy due to non-classical hereditary hemochromatosis. *J Med Cases.* 2019;10(6):187-189. doi:10.14740/jmc3321w.
19. Pepys M. The acute phase response and C-reactive protein. In: Stone JH, ed. *Oxford Textbook of Clinical Immunology and Allergy.* Oxford University Press; 2010.
20. Konijn AM. Iron metabolism in inflammation. *Baillieres Clin Haematol.* 1994;7(4):829-849. doi:10.1016/S0950-3536(05)80078-9.
21. Hershko C. Iron, infection and immune function. *Proc Nutr Soc.* 1993;52(1):165-174. doi:10.1079/PNS19930061.
22. Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Hereditary hyperferritinemia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1783. doi:10.3390/ijms24031783.
23. Belfeki N, Strazzulla A, Picque M, Diamantis S. Extreme hyperferritinemia: Etiological spectrum and impact on prognosis. *Reumatismo.* 2020;71(4):210-216. doi:10.4081/reumatismo.2020.1354.
24. Sackett K, Cunderlik M, Sahni N, Killeen AA, Olson APJ. Extreme hyperferritinemia, causes and impact on diagnostic reasoning. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(5):647-656. doi:10.1093/ajcp/aqw023.
25. Thorne I, Stroud J, Penn H. A retrospective series of conditions and mortality associated with extreme hyperferritinaemia in adults. *Int J Clin Pract.* 2018;72(9):e13207. doi:10.1111/ijcp.13207.
26. Fauter M, Mainbourg S, El Jammal T, et al. Extreme hyperferritinemia: Causes and prognosis. *J Clin Med.* 2022;11(18):5331. doi:10.3390/jcm11185331.
27. Smirnov OA, Smirnova ON. Discovery of the main genes regulating iron metabolism is the result of the study of hemochromatosis. *Genes Cells.* 2021;16(2):145-154. doi:10.18699/GC2021.16.
28. Monfrini E, Pelucchi S, Hollmén M, et al. Biallelic STAB1 pathogenic variants cause hereditary hyperferritinemia. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(11):1170-1178. doi:10.1038/s41431-022-01049-6.
29. Shechekotova AP, Bulatova IA. Contribution of changes in iron metabolism in pathogenesis of chronic diffuse liver diseases. *Perm Med J.* 2021;37(6):121-126. doi:10.17816/PMJ2021.06.121.
30. Cravo C, Villela-Nogueira CA, Cardoso AC, Perez RM, Leite NC. Relationship of ferritin and hepcidin with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2023;43(11):2461-2470. doi:10.1111/liv.15650.
31. Seyhan S, Pamuk ON, Pamuk GE, Cakir N. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(3):92-95. doi:10.5152/eurjrheumatol.2014.14019.

32. Lim MK, Lee CK, Ju Y, et al. Serum ferritin as a serologic marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2001;20(3):89-93. doi:10.1007/s002960000084.
33. Carcillo JA, Kernan KK, Horvat CM, Simon DW, Aneja RK. Why and how is hyperferritinemic sepsis different from sepsis without hyperferritinemia?\* *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(5):509-516. doi:10.1097/PCC.0000000000002254.
34. He L, Guo C, Su Y, Ding N. The relationship between serum ferritin level and clinical outcomes in sepsis based on a large public database. *Sci Rep.* 2023;13(1):7942. doi:10.1038/s41598-023-34824-9.
35. Das S, Kashyap A, Chopra N, et al. Ferritin as an indicator of disease activity in Hodgkin lymphoma in pediatric patients. *Am J Blood Res.* 2022;12(3):79-83.
36. Lyle L, Hirose A. Iron overload in myelodysplastic syndromes: Pathophysiology, consequences, diagnosis, and treatment. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(1):20-31. doi:10.6004/jadpro.2018.9.1.3.
37. Padwal MK. Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(3):BC10-BC12. doi:10.7860/JCDR/2015/11636.5678.
38. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood.* 2015;125(10):1548-1552. doi:10.1182/blood-2014-10-602607.
39. Valent P, Krieger O, Stauder R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS) – Diagnosis, management, and response criteria: A proposal of the Austrian MDS platform. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(3):143-149. doi:10.1111/j.1365-2362.2008.01905.x.
40. Fang YP, Zhang HJ, Guo Z, et al. Effect of serum ferritin on the prognosis of patients with sepsis: Data from the MIMIC-IV database. *Emerg Med Int.* 2022; 2022:6874798. doi:10.1155/2022/6874798.
41. McCullough K, Bolisetty S. Iron homeostasis and ferritin in sepsis-associated kidney injury. *Nephron.* 2020;144(12):629-638. doi:10.1159/000506543.
42. Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated ferritin is associated with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(11):1237-1244. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.06.013.
43. Atilla E, Toprak SK, Demirer T. Current review of iron overload and related complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Turk J Haematol.* 2017;34(1):1-9. doi:10.4274/tjh.2016.0150.
44. Koreth J, Antin JH. Iron overload in hematologic malignancies and outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2010;95(3):364-366. doi:10.3324/haematol.2009.014647.
45. Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, et al. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature.* 1983;302(5906):305-310. doi:10.1038/302305a0.
46. Dauphinée MJ, Kipper SB, Wofsy D, Talal N. Interleukin 2 deficiency is a common feature of autoimmune mice. *J Immunol.* 1981;127(6):2483-2487.
47. Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D. Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1982;69(6):1388-1392. doi:10.1172/JCI110573.

48. Sadlack B, Merz H, Schorle H, et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell*. 1993;75(2):253-261. doi:10.1016/0092-8674(93)80066-d.
49. Willerford DM, Chen J, Ferry JA, et al. Interleukin-2 receptor  $\alpha$  chain regulates the size and content of the peripheral lymphoid compartment. *Immunity*. 1995;3(4):521-530. doi:10.1016/1074-7613(95)90179-9.
50. Setoguchi R, Hori S, Takahashi T, Sakaguchi S. Homeostatic maintenance of natural Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. *J Exp Med*. 2005;201(5):723-735. doi:10.1084/jem.20041982.
51. McHugh RS, Shevach EM. Cutting edge: Depletion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells is necessary, but not sufficient, for induction of organ-specific autoimmune disease. *J Immunol*. 2002;168(12):5979-5983. doi:10.4049/jimmunol.168.12.5979.
52. Fraser JD, Irving BA, Crabtree GR, Weiss A. Regulation of interleukin-2 gene enhancer activity by the T cell accessory molecule CD28. *Science*. 1991;251(4991):313-316. doi:10.1126/science.1987631.
53. Jain J. Transcriptional regulation of the IL-2 gene. *Curr Opin Immunol*. 1995;7(3):333-342. doi:10.1016/0952-7915(95)80088-8.
54. Malek TR. The biology of interleukin-2. *Annu Rev Immunol*. 2008;26(1):453-479. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357.
55. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Elsevier; 2021.
56. Damoiseaux J. The IL-2 – IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. *Clin Immunol*. 2020; 218:108515. doi: 10.1016/j.clim.2020.108515.
57. Zelante T, Fric J, Wong AY, Ricciardi-Castagnoli P. Interleukin-2 production by dendritic cells and its immuno-regulatory functions. *Front Immunol*. 2012;3:161. doi:10.3389/fimmu.2012.00161.
58. Beldegrun AS, Klatter T, Shuch B, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005), a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer*. 2008;113(9):2457-2463. doi:10.1002/cncr.23898.
59. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):2105-2116. doi:10.1200/JCO.1999.17.7.2105.
60. Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):283-294. doi:10.1038/nri3823.
61. Kryworuchko M, Thèze J. Interleukin-2: From T cell growth and homeostasis to immune reconstitution of HIV patients. In: Elsevier; 2006.
62. Lindqvist CA, Christiansson LH, Simonsson B, Enblad G, Olsson-Strömberg U, Loskog AS. T regulatory cells control T cell proliferation partly by the release of soluble CD25 in patients with B cell malignancies. *Immunology*. 2010;131(3):371-378. doi:10.1111/j.1365-2567.2010.03311.x.
63. Cabrera R, Ararat M, Cao M, et al. Hepatocellular carcinoma immunopathogenesis: Clinical evidence for global T cell defects and an immunomodulatory role for soluble CD25 (sCD25). *Dig Dis Sci*. 2009;55(2):436-443. doi:10.1007/s10620-009-0744-4.

64. Pedersen AE, Lauritsen JP. CD25 shedding by human natural occurring CD4+CD25+ regulatory T cells does not inhibit the action of IL-2. *Scand J Immunol.* 2009;70(1):14-20. doi:10.1111/j.1365-3083.2009.02260.x.
65. Niitsu N, Iijima K, Chizuka A. A high serum-soluble interleukin-2 receptor level is associated with a poor outcome of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2001;66(1):24-28. doi:10.1034/j.1600-0609.2001.066001024.x.
66. Yang ZZ, Grote DM, Ziesmer SC, et al. Soluble IL-2R facilitates IL-2-mediated immune responses and predicts reduced survival in follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011;118(10):2809-2820. doi:10.1182/blood-2011-03-344416.
67. Maier LM, Anderson DE, Severson CA, et al. Soluble IL-2RA levels in multiple sclerosis subjects and the effect of soluble IL-2RA on immune responses. *J Immunol.* 2009;182(3):1541-1547. doi:10.4049/jimmunol.0803050.
68. Janka GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology.* 2005;10(sup1):96-103. doi:10.1080/10245330400026191.
69. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952;27(136):519-525. doi:10.1136/adc.27.136.519.
70. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology.* 2015;2015(1):177-182. doi:10.1182/asheducation-2015.1.177.
71. Skinner J, Yankey B, Shelton BK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AACN Adv Crit Care.* 2019;30(2):151-164. doi:10.4037/aacnacc2019734.
72. Ishii E, Ohga S, Tanimura M, et al. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30(5):276-283. doi:10.1002/(SICI)1096-911X(199805)30:5<276::AID-MPO4>3.0.CO;2-0.
73. Henter JI, Elinder G, Söder O, Öst Å. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr.* 1991;80(4):428-435. doi:10.1111/j.1651-2227.1991.tb11888.x.
74. Gürgey A, Gö N, Özyürek E, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20(5):367-371. doi:10.1080/08880010390221183.
75. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. doi:10.3389/fimmu.2019.01199.
76. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis and treatment. *Hematology.* 2013;2013(1):605-611. doi:10.1182/asheducation-2013.1.605.
77. Wheeler RD, Cale CM, Cetica V, Aricò M, Gilmour KC. Correspondence: A novel assay for investigation of suspected familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2010;150(6):727-732. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08309.x.
78. Sidore C, Orrù V, Cocco E, et al. PRF1 mutation alters immune system activation, inflammation, and risk of autoimmunity. *Mult Scler J.* 2020;27(9):1410-1419. doi:10.1177/1352458520968756.
79. Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):590-597. doi:10.1086/318793.

80. Neeft M, Wieffer M, de Jong AS, et al. Munc13-4 is an effector of rab27a and controls secretion of lysosomes in hematopoietic cells. *Mol Biol Cell*. 2005;16(2):731-741. doi:10.1091/mbc.e04-07-0569.
81. zur Stadt U. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet*. 2005;14(6):827-834. doi:10.1093/hmg/ddi077.
82. Côte M, Ménager MM, Burgess A, et al. Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. *J Clin Invest*. 2009;119(12):3765-3773. doi:10.1172/JCI40732.
83. Janka G. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med*. 2012;63:233-246. doi:10.1146/annurev-med-041610-134208.
84. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr*. 2013;163(5):1253-1259. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.051.
85. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-1516. doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
86. Henter JI, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr*. 1993;82(4):369-372. doi:10.1111/j.1651-2227.1993.tb12666.x.
87. Erlacher M, Strahm B. Missing cells: Pathophysiology, diagnosis, and management of (pan)cytopenia in childhood. *Front Pediatr*. 2015;3:64. doi:10.3389/fped.2015.00064.
88. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr*. 1997;130(3):359-366. doi:10.1016/S0022-3476(97)70202-3.
89. Schneider EM, Lorenz I, Walther P, Janka-Schaub GE. Natural killer deficiency: A minor or major factor in the manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(9):676-679. doi:10.1097/00043426-200309000-00008.
90. Sivaramalingam G, VK A, Raghavan B, Govindaraj J. Imaging spectrum of neurological manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatrics: A case series. *Indian J Radiol Imaging*. 2023;33(4):467-475. doi:10.4103/ijri.IJRI\_604\_22.
91. Yu SC, Cheng CL, Huang HH, et al. Bone marrow histology in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;147(3):328-336. doi:10.5858/arpa.2022-0074-SA.
92. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;48(2):124-131. doi:10.1002/pbc.21039.
93. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: Diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*. 2020;24(1):244. doi:10.1186/s13054-020-02942-4.
94. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: Long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130(25):2728-2738. doi:10.1182/blood-2017-06-788349.

95. Henter JI. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100(7):2367-2373. doi:10.1182/blood-2002-01-0172.
96. Semenova EV, Paina OV, Rakhmanova ZZ, et al. Risk factors for overall survival in children with high-risk acute myeloid leukemia (HR AML) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with different intensity of conditioning regimens. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):25-30. doi:10.1182/blood-2020-141007.
97. Levrat E, Roosnek E, Masouridi S, et al. Very long-term stability of mixed chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Res*. 2015;2015:747513. doi:10.1155/2015/747513.
98. Simonini G, Pagnini I, Innocenti L, Calabri GB, De Martino M, Cimaz R. Macrophage activation syndrome/hemophagocytic lymphohistiocytosis and Kawasaki disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(3):592-593. doi:10.1002/pbc.22572.
99. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041-4052. doi:10.1182/blood-2011-03-278127.
100. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: Early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*. 2018; 10:117-128. doi:10.2147/OARRR.S151013.
101. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: Diagnosis and management. *Pediatr Drugs*. 2019;22(1):29-44. doi:10.1007/s40272-019-00356-0.
102. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology*. 2011;2011(1):178-183. doi:10.1182/asheducation-2011.1.178.
103. Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Pathogenesis and treatment. *Front Pediatr*. 2016; 4:47. doi:10.3389/fped.2016.00047.
104. Esteban YM, de Jong JLO, Teshler MS. An overview of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Ann*. 2017;46(8):e309-e313. doi:10.3928/19382359-20170712-01.
105. Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A review of literature. *Med Oncol*. 2013;30(4):740. doi:10.1007/s12032-013-0740-3.
106. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, Kadin ME, Su IJ. Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest*. 1997;100(8):1969-1979. doi:10.1172/JCI119737.
107. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
108. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA*. 2024;331(8):710-718. doi:10.1001/jama.2024.0700.
109. Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique (Hemophagocytic syndrome). *Rev Med Interne*. 2002;23(9):768-778. doi:10.1016/S0248-8663(02)00673-2.
110. Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network

Investigators. A systemic inflammation mortality risk assessment contingency table for severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(2):143-150. doi:10.1097/PCC.0000000000001029.

111. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood.* 2015;125(10):1548-1552. doi:10.1182/blood-2014-10-602607.

112. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(3):387-392. doi:10.1097/PCC.0b013e3181a1ae08.

113. Chotsampancharoen T, Gan K, Kasow KA, Barfield RC, Hale GA, Leung W. Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2009;13(3):348-352. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.00983.x.

114. Garcia PC, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr.* 2007;96(12):1829-1831. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00564.x. PMID: 18001337.

115. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007;21(5):245-253. doi:10.1016/j.blre.2007.05.001. PMID: 17590250.

116. Grangé S, Buchonnet G, Besnier E, Artaud-Macari E, Beduneau G, Carpentier D, Dehay J, Girault C, Marchalot A, Guerrot D, Tamion F. The use of ferritin to identify critically ill patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Care Med.* 2016;44(11):e1045-e1053. doi:10.1097/CCM.0000000000001878. PMID: 27441901.

117. Unal AU, Kostek O, Takir M, Caklili O, Uzunlulu M, Oguz A. Prognosis of patients in a medical intensive care unit. *North Clin Istanbul.* 2015;2(3):189-195. doi:10.14744/nci.2015.79188. PMID: 28058366; PMCID: PMC5175105.

118. Saeed H, Woods RR, Lester J, Herzig R, Gul Z, Monohan G. Evaluating the optimal serum ferritin level to identify hemophagocytic lymphohistiocytosis in the critical care setting. *Int J Hematol.* 2015;102(2):195-199. doi:10.1007/s12185-015-1813-1. PMID: 25997871.

119. Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosée P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Potentially underdiagnosed in intensive care units. *Shock.* 2018;50(2):149-155. doi:10.1097/SHK.0000000000001048. PMID: 30010630.

120. Barba T, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Bohé J, Ninet J, Hot A, Lega JC, Guérin C, Argaud L, Broussolle C, Jamilloux Y, Richard JC, Sève P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in intensive care unit: A 71-case strobe-compliant retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(51):e2318. doi:10.1097/MD.0000000000002318. PMID: 26705219; PMCID: PMC4697985.

121. Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, Ringold S, Wallace CA, Brogan TV. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(6):e233-e236. doi:10.1097/PCC.0b013e31820abca8. PMID: 21263363.

122. Zhang L, Zhang S, Xu J, Hu Y, Wang L, Zhang X, Xu W, Liu P, Qiu H, Li J. Significance of soluble interleukin-2 receptor in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(7):1360-1362. doi:10.3109/10428194.2011.566394. PMID: 21425960.

123. Hayden A, Lin M, Park S, Pudek M, Schneider M, Jordan MB, Mattman A, Chen LYC. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv.*

2017;1(26):2529-2534. doi:10.1182/bloodadvances.2017012310. PMID: 29296904; PMCID: PMC5728644.

124. Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, La Rosée P, Balzer F, Schenk T, Schuster FS, Nyvlt P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Spies C. Hyperferritinemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2020;48(4):459-465. doi:10.1097/CCM.0000000000004131. PMID: 32205591.

