

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN
HASTALARDA SERUM FERRİTİN DÜZEYİNİN MORTALİTE BELİRTECİ
OLARAK RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖRKEM KÖYMEN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. DEVRİM BOZKURT

EŞ DANIŞMAN

ÖĞR. GÖR. UZM. DR. Ş.MİRAY KILINÇER BOZGÜL

İZMİR

2023

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN
HASTALARDA SERUM FERRİTİN DÜZEYİNİN MORTALİTE BELİRTECİ
OLARAK RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖRKEM KÖYMEN

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.DEVRİM BOZKURT

EŞ DANIŞMAN

ÖĞR. GÖR. UZM. DR. Ş.MİRAY KILINÇER BOZGÜL

İZMİR

2023

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hekimlik hayatım boyunca desteğini hep yanında hissettiğimiz, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığımız, hepimize rol modeli olan değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e,

Asistanlık ve tez sürecimde hep yanımda olan, bize hekimlik sanatını öğreten, ilkeleri ve gösterdiği örnek tavırlarıyla hayatımda kalıcı izler bırakan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Devrim Bozkurt'a,

Asistanlık ve tez sürecimde bilgisi, mesleğine olan aşkı ve becerileriyle kendime rol modeli olarak gördüğüm, desteğini hep yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Şükriye Miray Kılınçer Bozgül'e,

İyi ki bu ailenin bir parçasıyım dediğim Ege Dahiliye ailesinin tüm çalışanlarına,

Hayatıma girdikleri için kendimi çok şanslı hissettiğim, çok sevdiğim karantina ekibim Dr. Denis Çetin, Dr. Sercan Kamalak ve Dr. Asım Gurbanov'a ; birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım dostum Dr. Gülcahan Hatamova'ya ; eşkıdemlerim Dr. Aslı Dilara Kip Çiftçi ve Dr. Büşra Çetinel'e,

İyi ve kötü günümde hep yanımda hissettiğim, onlar olmadan yapamazdım dediğim çok sevgili annem Rabiye Köymen'e, ablam Çilem Oral'a, ailemden biri gibi gördüğüm Dr. Zehra Tuba Karaman ve Dr. Mustafa Murat Mıdık'a

İçtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Görkem Köymen

İZMİR

Mart-2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ferritin ile İlgili Genel Bilgiler.....	2
2.2 Molekül Yapısı.....	2
2.3. Patoizyolojik Etkiler.....	3
2.4. Ferritin ile İlişkili Klinik Tablolar.....	6
2.4.1. Demir Eksikliği Anemisi.....	6
2.4.2. Herediter Hemokromatozis.....	7
2.4.3. Transfüzyon İlişkili Demir Birikimi.....	7
2.4.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	7
2.4.5. Hepatit C enfeksiyonu.....	8
2.4.6. Kronik Böbrek Hastalığı.....	8
2.4.7 Travma ve Akut Respiratuar Distres Sendromu.....	8
2.4.8. Koroner Arter Hastalığı.....	8
2.4.9. Nörolojik Hastalıklar.....	9
2.4.10. Malignite.....	9

2.4.11. Hiperferritinemik Sendromlar.....	10
2.4.11.1. Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı.....	10
2.4.11.2. Katastrofik antifosfolipid sendromu.....	10
2.4.11.3. Septik Şok.....	11
2.4.11.4. Hemofagositik lenfhistiyositoz.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Veri Kaynakları.....	15
3.2. Hasta Özellikleri ve Parametreler.....	15
3.3. Hastaların dahil edilme kriterleri.....	16
3.4. Hastaların dışlanma kriterleri.....	16
3.5. İstatistik analiz.....	17
3.6. Etik kurul onayı.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	22
6. SONUÇ.....	27
7. KAYNAKLAR.....	28
8. EKLER.....	45

Etik Kurul Onay Kararı

Olgu Rapor Formu

Bilgilendirilmiş Olur Formu

Tez Çalışması Benzeşim Raporu

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ferritin, inflamasyon başta olmak üzere birçok klinik durumla ilişkisi saptanmıştır bir moleküldür. Serum ferritini hemofagositik lenfositler (HLH) gibi inflamasyon ilişkili hastalıkların tanısında kullanılabilmektedir. Artmış ferritin düzeylerinin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında, HLH ve sepsis gibi hiperinflamasyon tablolarında mortaliteyle ilişkisi olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Biz de kendi çalışmamızda yoğun bakımda yatan hastalarda serum ferritin düzeyinin HLH hastalarında prognoz ve mortalite üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları YBÜ’de Ocak 2013- Haziran 2022 tarihlerinde yatmakta olan HLH-2004 tanı kriterlerini karşılayan 143 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bilgileri, yoğun bakıma giriş ve çıkış verileri, kemik iliği biyopsileri, aldıkları tedaviler ve H-skorları kayıt altına alındı. Ölen ve yaşayan hastalar kıyaslandı. Yoğun bakıma yatış ve çıkış değerleri arasında fark delta (Δ) olarak hesaplanmıştır. Δ değeri, sonlanım noktası değeri-başlangıç noktası değeri olarak hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda tek değişkenli lojistik regresyon analizinde Δ Ferritin [Odds Ratio (OR):1.00 p 0.005], maksimum (Max) H-skorunun (OR: 1.012, p 0.001) ve maksimum ferritin düzeyinin (OR: 1.00 p 0.006) mortalite prediktörleri olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak Δ kardiyotorasik oran (KTO), Δ NT-proBNP, Δ kreatinin, Δ albumin, Δ NLR, Δ MVP, Δ lenfosit sayısı, Δ crp ve yaş ile yatışı esnasında gelişen kalp yetmezliği (KY) de mortaliteyle ilişkili saptanmıştır. Yaş ve kreatinin sabitlediğinde Δ NT-proBNP hala mortaliteyle ilişkili çıkmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise KY gelişimi (OR: 3,726, p 0,031), Δ KTO, Max H-skoru, Δ albumin, Δ NLR mortaliteyle ilişkili saptanmıştır. Max ferritin-mortalite ilişkisi açısından ROC eğrisi yapıldığında ise 3000 μ g/L kesim noktası için sensitivite 89%, spesifite 52%, AUC: 74.3% olarak saptanmıştır.

Sonuç: HLH, sepsis gibi hiperinflamasyonla seyreden klinik tablolarda hastaların bazal ferritin düzeyi, maksimum ferritin düzeyi ve ferritinin zamansal değişimi mortaliteyi öngörmektedir. Hiperinflamasyon durumunda hastalar yeni gelişen KY açısından yakın takip edilmelidirler. NT-proBNP takibi, kalp yetmezliği gelişmese dahi hiperinflamasyon durumunda prognozu öngörmede başarılı bir belirteçtir. Mortalitesi yüksek bu klinik tablolalarda bahsedilen bu belirteçler yakın takip edilmeli, hızlıca etkin tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: ferritin ; hemofagositik sendrom; NT-proBNP ; H-skoru



ABSTRACT

INTRODUCTION: Ferritin is a molecule that has been associated with many clinical conditions, especially inflammation. Serum ferritin can be used in the diagnosis of inflammation-related diseases such as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). In the intensive care unit (ICU) patients, increased levels of ferritin have been proved in many studies that they have a relationship with increased mortality in hyperinflammation conditions such as HLH and sepsis. In our own study, we aimed to examine the effects of serum ferritin levels on prognosis and mortality in patients with intensive care.

AIMS AND METHOD: Between January 2013 and June 2022, we evaluate 143 patients who are diagnosed as HLH due to HLH-2004 diagnostic criteria and followed in the Ege University Hospital Internal Medicine ICU. The demographic informations of the patients, intensive care unit input and output data, bone marrow biopsies, the treatments they received and H-score were recorded. Survivor and non-survivor patients were compared. The difference between the intensive care input and the output values were calculated as delta (Δ). The Δ value is calculated as the output value-input value.

RESULTS: In our study, in univariate logistic regression analysis, it was found that Δ ferritin [Odds Ratio (OR):1.00 p 0.005], maximum (max) H-score (OR: 1.012, p 0.001) and maximum ferritin levels (OR: 1.00 p 0.006) were mortality predictors. In addition, Δ cardiotoracic ratio (CTR), Δ NT-proBNP, Δ creatinine, Δ albumin, Δ NLR, Δ MVP, Δ lymphocytes, Δ CRP and age and newly developed heart failure (HF) during hospitalization were associated with mortality. When age and creatinine adjusted, Δ NT-proBNP was still associated with mortality. In the multivariate logistic regression analysis, HF development (OR: 3,726, P 0.031), Δ CTR, Max H-score, Δ albumin, Δ NLR were associated with mortality. In the Receiver Operating Characteristics (ROC) analysis, the cutoff value of max ferritin for mortality was determined as 3000 $\mu\text{g/L}$ with 89% sensitivity, 52% specificity and AUC: 74.3% .

CONCLUSION: In clinical conditions with hyperinflammation such as HLH and sepsis, levels of basal ferritin, levels of maximum ferritin and the temporal changes of ferritin predict mortality. In case of hyperinflammation, patients should be followed closely in terms of newly developing KY. NT-proBNP tracking is a successful marker in predicting prognosis in case of hyperinflammation even if heart failure does not develop. These markers mentioned in these clinical paintings with high mortality should be followed closely and quickly effective treatment methods should be applied.

Key words: ferritin ; hemophagocytic syndrome ; NT-proBNP ; H-score



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Bazal veriler ve mortalite ilişkisi.....	18
Tablo 2. Parametrelerin zamansal değişimi ve mortalite ilişkisi.....	19
Tablo 3. Değişkenlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi, Model: Enter Method.....	19
Tablo 4. Değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi, Model: [Forward Stepwise (Likelihood Ratio) Method].....	20



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ferritin molekül yapısı.....	3
Şekil 2. HLH patogenezi.....	12
Şekil 3. Ishii ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada etiyolojik sebeplerin dağılımı.....	12
Şekil 4. HLH tanı kriterleri.....	13
Şekil 5. H-skoru puanlaması.....	13
Şekil 6. Çalışmanın akış şeması.....	15
Şekil 7. Maksimum Ferritin değeri 3000 µg/L kesim noktasının mortalite öngürücüsü olarak ROC analizi.....	21

KISALTMALAR LİSTESİ

AFS: Antifosfolipid sendromu

ALT: Alanin aminotransferaz testi

ARDS: Akut respiratuvar distress sendromu

AST: Aspartat aminotransferaz testi

CRP: C-reaktif protein

DMT1: Divalan metal transportır I

DEA: Demir eksikliği anemisi

EBSH: Erişkin başlangıçlı still hastalığı

Fe⁺²: Ferröz formda demir

Fe⁺³: Ferrik formda demir

HB: Hemoglobin konsantrasyonu

HCT: Hematokrit

HD: Hemodiyaliz

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HFS: Hemofagositik sendrom

HH: Herediter Hemokromatozis

HHKS: Herediter hiperferritinemi katarakt sendromu

HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz

HMWK: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

IL-1 α : İnterlökin 1 alfa

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

IQR: Çeyrekler Arası Oran

IVIG: İv intravenöz immünglobulin

KAFS: Katastrofik antifosfolipid sendromu

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KEFKY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

KTO: Kardiyotorasik oran

L: lenfosit sayısı

LDH: Laktat dehidrogenaz

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

Max: Maksimum

MP: Metilprednizolon

MPV: Ortalama platelet hacmi

MODS: Multi organ disfonksiyon sendromu

NHDT: Nötrofil hücre dışı tuzak

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

NT-proBNP: N-Terminal proBNP

OR: Odds Ratio

PLT: Platelet sayısı

PMNL: Nötrofil sayısı

ROC: Receiver operating characteristic

sIL-2R: Soluble interleukin-2 reseptör

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

TfR1: İnsan transferin reseptörü 1

TG: Trigliserit

Th1: Yardımcı T hücreleri 1

Th2: Yardımcı T hücreleri 2

TIM: T hücresi immünoglobulin alanı ve müsin alanı

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

TS: Transferin satürasyonu

WBC: Lökosit sayısı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ferritin, demir metabolizmasında görev almakta olup vücuttaki demirin depo formudur. Ferritin, 1970’li yıllardan itibaren demir deposunu göstermek için kullanılmaya başlanmış olmakla birlikte zamanla inflamasyon başta olmak üzere birçok klinik durumla ilişkisi saptanmıştır (1).

Artmış serum ferritin düzeyi kronik transfüzyon, karaciğer hastalıkları, infeksiyon, inflamasyon ve malignite gibi birçok klinik tabloda görülebilmektedir. Serum ferritin düzeyi, erişkin başlangıçlı still hastalığı (EBSH) ve primer-sekonder hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) gibi inflamasyon ilişkili hastalıkların tanısında kullanılabilmektedir (2, 3).

HLH, primer (genetik) veya sekonder (kazanılmış) nedenlere bağlı olarak gelişen inflamasyon artışıyla seyreden bir klinik antitedir. Hemofagositoz; immün sistemdeki disregülasyona bağlı kontrolsüz aktifleşen makrofajların eritrositler, lökositler, trombositler ve bunların öncüllerini fagosite etmesi tablosudur. Sitokin düzeylerinde yükseklik, hiperinflamasyon ve multiple organ tutulumu nedeniyle yüksek mortaliteyle seyreder (4). Artmış serum ferritin düzeylerinin yoğun bakım hastalarında artmış mortaliteyle ilişkisi olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (5, 6). Yine serum ferritin düzeyindeki değişimlerin tedaviye cevap ve prognozla ilişkili olduğu septik şok ve HLH hastalarında gösterilmiştir (7,8).

Biz de kendi çalışmamızda yoğun bakımda yatan hastalarda serum ferritin düzeyinin ve düzeyindeki değişimlerin önemli bir hiperinflamasyon tablosu olan HLH hastalarında prognoz ve mortalite üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ferritin ile İlgili Genel Bilgiler

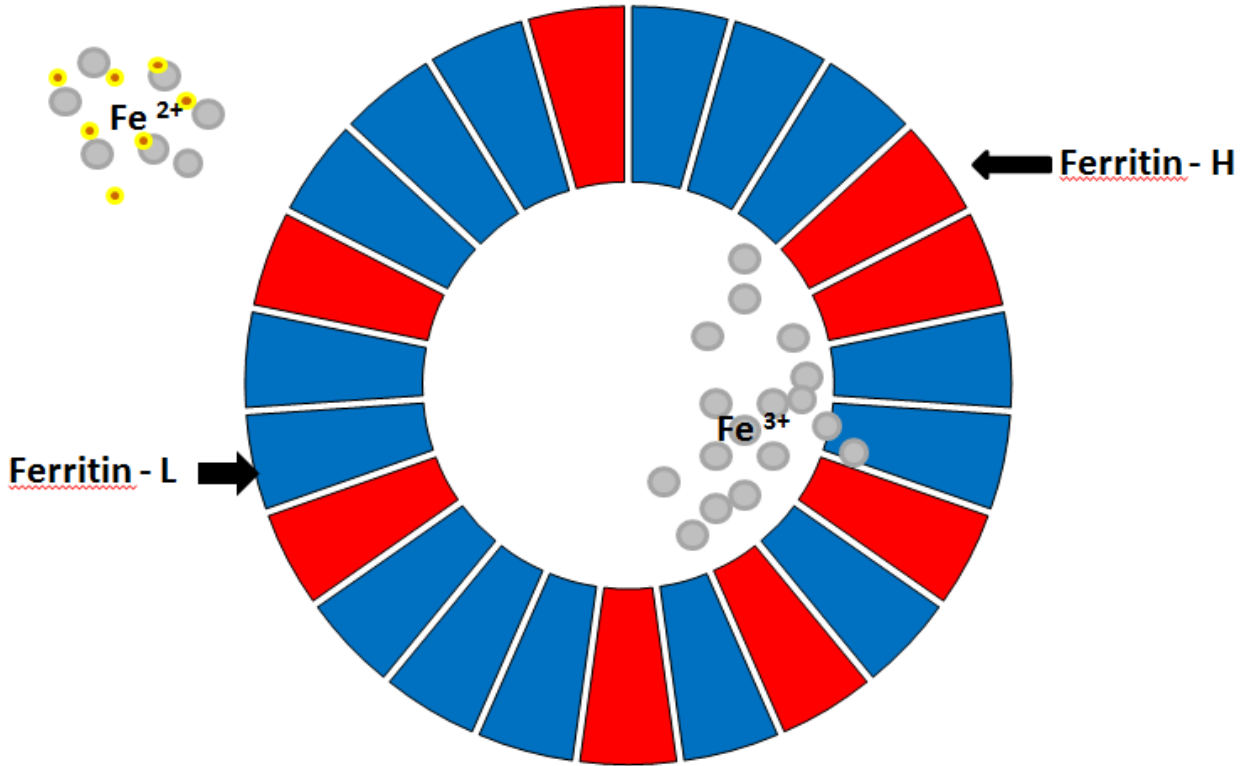
Ferritin ilk olarak 1937 yılında yeni bir protein olarak at dalağından izole edilmiştir (9). 1972 yılında immünoradyometrik yöntem kullanılmaya başlanarak insan serumunda da güvenilir bir şekilde ferritin ölçülmeye başlandı (10). Demir eksikliği anemisi olan hastalar, primer hemakromatozis tanılı hastalar ve normal popülasyonun kıyaslandığı bir çalışmada serum ferritin düzeyinin demir deposunu göstermede kullanılabileceği gösterilmiştir (11). 1970'li yıllardan itibaren serum ferritini başta demir metabolizmasıyla ilgili olmak üzere birçok klinik tabloyla ilişkili bulunmuştur.

2.2. Molekül Yapısı

Ferritin, hem hücre içi hem de hücre dışı bölmelerde bulunan demir bağlayıcı bir proteindir (12). Apoferritin demir içermeyen form olarak adlandırılırken demir içeren formu holoferritin veya ferritin olarak tanımlanır.

Ferritin, 4-3-2 simetrisi olan tetrakosamerik, oktahedral bir kafes yapısındadır (13, 14). Apoferritin ağır ve hafif alt birim olarak isimlendirilen 24 alt birimden oluşur. Ağır alt birimlerin çoğunlukta olduğu ferritin H-ferritin olarak tanımlanırken, hafif alt birimlerin çoğunlukta olduğu ferritin molekülü L-ferritin olarak tanımlanır. Apoferritinin ağırlığı 450000 dalton olarak ölçülmüştür (12). Hafif alt birim, 174 aminoasitten oluşmakta olup sentezleyen gen 19q kromozumunda yer almaktadır (12, 15). Ağır alt birim ise 182 aminoasitten oluşmakta olup sentezleyen gen 11q kromozumunda yer almaktadır (12, 15). Ferritin molekül

yapısı şekil-1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Ferritin molekül yapısı

Ferritin hafif ve ağır alt birimlerinin oranı doku tipi ve inflamasyon varlığına göre değişir. Karaciğer ve dalakta bulunan ferritin hafif zincirden zenginken kalp ve beyin dokusunda bulunan ferritin ağır zincirden zengindir (13).

Serum ferritini özellikle hafif alt birimden oluşur. Anti ferritin L antikorlarıyla immünolojik çapraz reaktiviteyle ölçülür (16, 17). L-ferritin genindeki mutasyonlara bağlı hiperferritinemiye neden olan genetik hastalıklar da L-ferritin ile serum ferritin arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır. Dokuda L-ferritin üretiminde artışa neden olan mutasyonlara sahip olan hereditör hiperferritinemi katarakt sendromunda (HHKS) serum ferritin seviyelerinde de yükseklik görülür. HHKS’de serum ferritin seviyesi yüksek olmasına rağmen sistemik demir yüklenme bulguları yoktur (18).

2.3. Patofizyolojik Etkiler

Diyetle bulunan demir hem organik demir ve inorganik demir olarak emilir. Demir ferröz formda emilir. Diyetle bulunan demir enterositlerden divalan metal transportör I (DMT1) ile hücre içersine alınır (19). Makrofajlar ise demiri fagositte ettikleri hücrelerin hemoglobinlerinden elde ederler. Hücre içersinde açığa çıkan demir, ferritin şeklinde

depolanır veya makrofaj ferroportini ile plazmaya verilir (20). Dolaşımda demir transferrinle taşınır. Tüm hücreler demiri transferrin reseptörleriyle ile transferrinden almaktadır (20).

Demir hücre içerisinde serbest oksijen radikallerinin üretilmesine neden olarak DNA ve proteinlere zarar verebilir. Ferritin hücre içi demiri tamponize etmesi nedeniyle önemlidir. Ferritin, ferröz (Fe^{+2}) formda bulunan demiri ferrik (Fe^{+3}) forma dönüştürür. Bu ferroksidaz aktiviteden özellikle ağır alt birim sorumludur (21). Hafif alt birim ise demir-çekirdek nükleasyonundan sorumludur (22).

Serum ferritinin kaynağı ve salgılanma yolağı net değildir. Ferritinin makrofaj, hepatosit ve kupffer hücreleri başta olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanabildiğı gösterilmiştir (23, 24). Yapılan çalışmalarda interlökin 1 beta (IL-1 β) ve tümör nekroz faktör alfanın (TNF- α) ferritin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (25).

İntraselüler ferritin 4500 demir atomu bağlayabilirken serum ferritini 7 demir atomu bağlayabilir. Buna rağmen serum ferritininin demir taşıma fonksiyonu da olduğu gösterilmiştir (26). Makrofajlar transferrinden bağımsız ferritin aracılığıyla demirin prekürsör hücrelere taşınmasını sağlar, eritropoeze destekte bulunur (27).

Ferritinle ilgili bir takım reseptörler tanımlanmıştır: SCARA, insan transferrin reseptörü 1 (TfR1), T hücresi immünoglobulin alanı ve müsin alanı 2 (TIM-2) gibi. TIM-2 lenfosit, karaciğer, böbrek hücrelerinde eksprese edilmekle birlikte esas fonksiyonu oligodendrositlerde belirgindir (28, 29). TIM-2'nin H-ferritini bağladığı, L-ferritini bağlamadığı gösterilmiştir (28). TIM-2 kemirgenlerde bulunurken insanlarda bulunmaz. İnsanlardaki TIM-1 ile kemirgenlerdeki TIM-2'nin benzer veya aynı fonksiyonları paylaştığı düşünülmektedir (30). SCARA reseptörleri, hücre yüzeyinde bulunan tip II transmembran proteinleridir. Bilinen beş üyesi vardır: SCARA1 (SR-A1, CD204, MSR1, SR-AI, etc.), MARCO (SR-A2, SCARA2), SCARA3 (CSR), SCARA4 (SRCL), ve SCARA5 (TESR) (31). SCARA reseptörleri çeşitli ligandları tanıyabilir (26). SCARA5'e ek olarak yapılan son çalışmalarda SCARA1 ve SCARA2'nin de ferritinle etkileşime girdiğı saptanmıştır (31). Önceki çalışmalarda SCARA5'in özellikle L-ferritini bağladığı düşünülürken yine son çalışmalarda hem L-ferritin hem de H-ferritini bağladığı saptanmıştır (31). TfR1 de H-ferritini bağlamaktadır (32).

Ferritinin kronik karaciğer hastalığı ve siroz patogenezindeki rolüyle ilgili çalışmalar vardır. Stellat hücreler karaciğerde yer almakta olup karaciğerdeki inflamasyon ve hasar durumunda fibrojenезisi uyarır (33). Yapılan çalışmalarda H-ferritin demirden bağımsız

sinial zincirlerini aktif ederek nükleer faktör kappa B aktivasyonuna yol açtığı ve bir takım interlökin ve yüzeyel moleküllerin sentezlenmesini sağladığı, özetle proinflatuar sitokin olarak görev aldığı düşünülmektedir (33).

Demir, oligodenrositlerin miyelin üretimi için gerekli bir element olup oligodenrositlerde transferrin aracılı demir iletimi saptanamamıştır (29). TIM-2 aracılığıyla H-ferritin endozom yoluyla hücre içerisine alınması, oligodendrositlerde demir iletiminde esas yol kabul edilmiştir (29, 34).

SCARA5 aracılığıyla ferritin demir içeriği, embriyogenez esnasında böbrek hücrelerinin ve komşu mezenkimal hücrelerin gelişimine katkıda bulunabilir (26).

Ferritin immün sistem ve inflamasyon arasındaki ilişkisi üzerine çeşitli hipotezler mevcuttur. IL-1 ve TNF-   etkisiyle başta makrofajlar ve hepatositler olmak üzere birçok hücrede H-ferritin sentezinin arttığı gösterilmiştir (27, 35, 36). Serum ferritini akut faz reaktanları arasında yer almaktadır. Normalde serum ferritini, L-ferritin oluşturmakta olup çoğunlukla glikolizedir (37, 38). Ferritin hafif alt birimi glikolizasyona uygundur. Serum ferritin normal şartlarda %50 kısmı glikolize durumdayken EBSH, HLH, hematolojik malignite, ilaç ilişkili hipersensitive reaksiyonları, karaciğer hasarı gibi inflamasyon durumlarda glikolize ferritin oranı azalmaktadır (39-48).

Yapılan in vivo çalışmalarda H-ferritin miyelopozi baskıladığı gösterilmiştir. H-ferritin progenitor hücrelerin hem sayısını hem de gelişimini azalttığı gösterilmiştir (49, 50). H-ferritin bu aktivitesi ferroksidaz fonksiyonuna bağlanmıştır (51).

Ferritin lenfosit modülasyonu üzerine de etkileri vardır. T ve B lenfositlerin H-ferritini bağladığı bilinmektedir ancak hangi reseptör aracılığıyla bu bağlantının gerçekleştiği net değildir (52). TIM-2, H-ferritini bağlayan ve farelerde yardımcı T hücreleri 2 (Th2) yüzeyinde bulunan reseptördür (28, 53). TIM-2'nin farelerde Th2'nin immün yanıtı baskıladığı gösterilmiştir (54-56). İnsanlarda bulunan TIM-1'in TIM 2 ile benzer fonksiyonları taşıdığı ve yardımcı T hücreleri 1 (Th1)'in fonksiyonları düzenlediği düşünülmektedir (30). Yine yapılan çalışmalarda H-ferritin kemokin CXCL12 varlığında CXC kemokin reseptörü 4 ile etkileşime girdiği ve bunun sonucunda sinial yolaklarını indüklediği gösterilmiştir (57). Böylece H-ferritin imm nmod lar etkilerini gösterebilir. Yapılan in vivo çalışmalarda ferritin geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını da baskılayabildiği gösterilmiştir (58). H-ferritin immün yanıtı baskılamasıyla ilgili

mekanizmalardan biri de melanom hücreleriyle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. H-ferritin IL-10 sentezini arttırarak T lenfositlerin fonksiyonlarını ve üretimini baskılamaktadır (59, 60).

Yapılan güncel bir çalışmada hayvan modelinde ferritin uygulanmasının aşırı nötrofil infiltrasyonu ve nötrofil hücre dışı (NHDT) tuzak formasyonu oluşturarak hepatik ve sistemik inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (61). NHDT formasyon; nötrofiller tarafından salınan ve histonlar, proteinaz ve granüler proteinlerle dekore edilmiş hücre dışı ağ benzeri yapılardır (62). NHDT formasyonunun olumlu etkileri patojenleri temizlemek iken, olumsuz etkileri enzimlerin ve doku hasarına neden olan diğer proteinlerin salınmasına neden olmalarıdır (63). Disregüle NHDT formasyonlarının erişkin başlangıçlı Still hastalığı gibi hiperferritinemik sendromlar başta olmak üzere otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklardaki rolü araştırılmaktadır (64-68). Ferritin MSR1 reseptörü aracılığıyla nötrofilleri aktive edip ERK, JNK ve p38 sinyal yollarının aktive olmasını sağlar, böylece karaciğerde bol miktarda NHDT formasyonu ve nötrofil infiltrasyonu gelişir (61).

Ferritin plazmada yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK), apolipoprotein B, fibrinojen ve α -2-makroglobuline bağlanır (69-72). HMWK, kallikrein tarafından bradikinin ve iki zincirli HMWK'a parçalanır (73). HMWK ve yıkım ürünleri; astım, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve malignite dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır (74-76). Ferritin hem HMWK'a bağlanıp kallikrein aracılı parçalanmayı hem de nötrofil elastaz ve mast hücre triptaz tarafından HMWK parçalanmasını inhibe eder (77, 78). Böylece inflamatuvar yanıt azalır. Bu etki demirden bağımsızdır (78).

2.4. Ferritin ile İlişkili Klinik Tablolar

2.4.1. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi (DEA) tanısında serum ferritini diğer parametrelerle birlikte kullanılır. DEA'de altın standart kemik iliği biyopsisinin demir ile boyanmasıdır ancak 12 ng/ml'den düşük bir serum ferritin düzeyi demir eksikliğini göstermede oldukça spesifiktir (79). Serum ferritin için referans aralıkları laboratuvarlar arasında değişmekle beraber erkekler için 30 ila 300 ng/ml seviyeleri, kadınlar için 10-200 ng/mL seviyeleri normal kabul edilir (80). Hipotirodizm ve askorbat eksikliğinde de serum ferritin düşebileceği ayrıca tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır (79). İnflamasyon durumunda ferritin arttığı için DEA ile kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısı yapmak zor olabilir. Bu durumda soluble transferrin reseptör düzeylerini ölçmek tanı koymada faydalı olabilir, transferrin reseptör düzeyi demir

eksikliğinde artar (81). Sonuç olarak serum ferritin düzeyi, DEA tanısında en duyarlı ve spesifik serum testidir (82).

2.4.2. Herediter Hemokromatozis

Herediter Hemokromatozis (HH), demir birikimine bağlı, otozomal resesif geçişli bir demir metabolizma hastalığıdır. HH'de genellikle HFE geninde C282Y ve/veya H63D mutasyonu görülür. (83). Hastalığın taramasında serum ferritin düzeyi ve transferrin satürasyonu (TS) kullanılır. Artmış ferritin düzeyi ve TS>%45 olması durumunda tanı için genetik analiz yapılmalıdır (84). Yapılan çalışmalarda serum ferritin düzeyi 1000 ug/L'den yüksek olan hastaların siroz gelişimi açısından yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir (85). 40 yaş altı ve çalışmalarda serum ferritin düzeyi 1000 ug/L'den düşük olan hastalarda karaciğer hasar oranı düşük olacağı için siroz açısından karaciğer biyopsisinin rutin yapılmasına gerek yoktur (86). Ferritinin yine tedavide de yeri mevcuttur. Serum ferritini 50 ug/L'nin altında olacak şekilde flebotomi sıklığı ayarlanır (87).

2.4.3. Transfüzyon İlişkili Demir Birikimi

Transfüzyon ilişkili demir birikimi özellikle talasemi, hemoglobinopati ve hematolojik malignitesi olan bireylerde görülür. Orak hücre anemili çocuklarda yapılan bir çalışmada serum ferritin düzeyinin 1500 ng/ml'nin altında olmasının kabul edilebilir olduğu, belirgin demir birikim bulgularının 3000 ng/ml'nin üstünde ortaya çıktığı saptanmıştır (88). Gereken hastalarda demir şelasyon tedavisi uygulanmalıdır (89).

2.4.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrasında ferritinin mortalite ve prognoz üzerine ilişkisiyle ilgili birçok çalışma vardır. Japonya'da yapılan bir çalışmada allojenik HKHN öncesi ferritin yüksekliği, daha kötü sağ kalım ve nonrelaps mortaliteyi öngörmüştür. Nakil öncesi ferritini yüksek grupta enfeksiyon ve organ yetmezliğinin daha sık olduğu görülmüştür (90). Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tanısı olup otolog HKHN yapılan hastalarla ilgili bir çalışmada ise yüksek ferritin düzeylerinin artmış relaps ve relaps ilişkili mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Başka bir çalışmada ise ferritin yüksekliğinin akut graft versus host hastalığı insidansında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). Nakil öncesi ferritin yüksekliği; nakil sonrası artmış mukozit, bakyeryemi ve invazif fungal aspergilloz insidansı ile ilişkilidir (93, 94).

2.4.5. Hepatit C enfeksiyonu

Demir, Hepatit C enfeksiyonunda karaciğer fibrozisi ve siroz gelişimi için önemli bir yardımcı faktördür (95). Kronik hepatit C'li hastalarda serum ferritin düzeyi, karaciğer hasarını ve fibrozisi öngörmekte değerlidir (96, 97).

2.4.6. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda serum ferritin düzeyi demir depolarını göstermede güvenilir değildir. Rutin hemodiyalize (HD) giren hastaların yaklaşık olarak yarısında inflamasyon nedeniyle serum ferritin düzeyi 500 ng/ml'nin üstünde saptanır (98, 99). Ancak bu demir, hemoglobin sentezinde kullanılamaz. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) anemi kılavuzuna göre KBH ve anemisi olan hastalarda TS $\leq$ % 30 ve serum ferritin $\leq$ 500 ng/ml ise demir replasmanı başlanmalıdır (100). The European Renal Best Practice kılavuzuna göre ise TS < % 20 ve serum ferritin < 100 ng/ml olan hastalara demir tedavisi önerilmektedir (101). KBH hasta grubunda demir tedavisi alırken serum ferritin düzeyinin maksimum ne kadar yükseltilmesi konusunda çelişkili görüşler vardır. Genel görüş serum ferritin düzeyi 800 ng/ml'nin üstüne çıkarılmamalıdır (102, 103). Ancak HD bağımlı KBH hastalarında serum ferritini 500-1200 ng/ml seviyesindeyken demir replasmanı yapılmasıyla ilgili çalışmalar mevcut olup bu çalışmalarda serum ferritin düzeyi yüksek olsa bile demir tedavisi uygulanması, eritropoetin stimüle edici ajanları kullanım ihtiyacını azaltmıştır (104, 105).

2.4.7. Travma ve Akut Respiratuar Distres Sendromu

Çoklu travması olan hastalarda başlangıçtaki serum ferritin yüksekliği, travma hasar derecesi ile uyumlu olup akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişimi açısından uyarıcıdır (106). Yapılan hayvan deneylerinde de ciddi travmada serum demir ve ferritin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bunun multi organ disfonksiyon sendromu (MODS) gelişimindeki mekanizmayı açıklayabileceği düşünülmektedir (107). Travması olmayan, ARDS gelişimi için riskli hastalarda da başlangıç ferritin düzeyi ARDS gelişimini öngörebilir (108).

2.4.8. Koroner Arter Hastalığı

Yüksek serum ferritin düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi üzerine çelişkili çalışmalar mevcuttur. Aralarında ilişki bulunsa dahi hastalıkların patogeneze katkıda bulunup bulunmadığı net değildir. Serum ferritininin yüksekliği durumunda daha

ciddi obstrüktif koroner arter hastalığı geliştiği bildirilmiştir (109). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada yüksek serum ferritin varlığında akut miyokardiyal enfarktüs riski arttığı gösterilmiştir. Risk özellikle serum ferritin düzeyi 200 ug/L’den yüksek olan ve düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) yüksek popülasyonda belirgindir (110). Yaşlı popülasyonla yapılan çalışmada da ferritin yüksekliği ile miyokard enfarktüsü arasındaki ilişki gösterilmiştir, bu ilişki özellikle sigara içenlerde belirgindir (111). Genç popülasyonda yapılan bir çalışmada ise serum ferritin düzeyi ile obezite, serum trigliserit düzeyi, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (112).

2.4.9. Nörolojik Hastalıklar

Düşük serum ferritini çocuk ve adölesan yaş grubunda nörolojik nedenli senkopla ilişkilidir (113). Huzursuz bacak sendromunda (HBS) düşük serum ferritin düzeyleri bildiren çalışmalar olmakla birlikte, başka çalışmada ise HBS olanlar ile olmayanlar arasında serum ferritin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (114, 115). Yine başka bir çalışmada HBS olan hastalarda beyin omurilik sıvısı ferritininde belirgin düşüklük saptanmıştır (116). Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda ise beyinde demir birikimi mevcuttur (117). Friedreich Ataksisi hastalığında serum ferritini yükselmeden dokularda demir birikimi ve nörodejenerasyon gelişir (118). Şelasyon tedavisinin kullanılmasıyla ilgili çalışmalar mevcuttur (119). Nöroferritinopati ise ferritinin hafif alt biriminde mutasyon nedeniyle gelişen, serbest demire bağlı hücre hasarı ile seyreden ekstraprimidal bir hastalıktır. Serum ferritin düzeyi azalmasına rağmen sistemik demir homeostazında bir problem yoktur (120).

2.4.10. Malignite

Demirin kanser etiyolojisinde direkt rolü olmamakla birlikte bilinen ajanlarla etkileşime girdiği düşünülmektedir. Vücutta biriken fazla demir, reaktif oksijen türlerinin üretimini, lipid peroksidasyonunu ve DNA hasarını destekler (121). Malignitelerde ferritin artışı oluğu uzun yıllardır bilinmektedir (122). Bazı malignitelerde özellikle H-ferritin artışı görülür (123). Fazla demir CD4 T lenfositlerin sayısını baskılar ve CD4 T lenfositlerin aktivitesini, makroaj ve monositlerin tümorisidal etkisini inhibe eder (124,125).

Meme kanserli hastalarda yeni tanı, rekürren veya metastatik olmasından bağımsız preoperatif serum ferritin düzeyleri yüksek saptanmıştır (126). Benzer bir şekilde doku ferritini de meme kanseri dokusunda benign meme tümörü veya normal meme dokusuna göre daha fazla bulunur (127, 128).

2.4.11. Hiperferritinemik Sendromlar

Hiperferritinemik sendromlar serum ferritininin çok yükseldiği, ferritin düzeyinin spesifik olmasa da tanıda kullanılabildiği, hayatı tehdit eden hiperinflamasyonla seyreden hastalık grubudur. Hiperferritinemik sendromlar dört klinik antiteden oluşur: HLH, EBSH, katastrofik antifosfolipid sendromu (KAFS) ve septik şok . Ortak klinik bulgular ve laboratuvar değerleriyle seyretmeleri, tedavilerinin benzer olması ve ferritin yüksekliğinin patogeneizde önemli olması hastalıkların ortak özellikleridir (129). 2020 yılında tanımlanan, yeni koronavirüs tipi olan Covid-19'un ciddi seyreden formunun da benzer klinik tablo ve laboratuvar değerleriyle seyretmesi nedeniyle hiperferritinemik sendromlar içine dahil edilmesi gerektiği tartışılmaktadır (130).

2.4.11.1. Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı

EBSH, sitokin fırtınası ve hiperferritinemi ile seyreden nadir bir otoimmün hastalıktır. Tetikleyici bir ajandan sonra (genellikle enfeksiyöz ajanlar) sistemik inflamasyon yanıtı başlar (131). Patogenezinde NK ve NKT hücrelerinde defekt, NHDT formasyonu, hiperferritinemi, aktiv makrofaj ve IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-18 gibi sitokinler yer alır (64, 65, 66, 132, 133, 134). Hastalığın tipik bulguları ateş, ateşe eşlik eden tipik döküntü (gövde ve ekstremitelerde kaşıntısız, somon rengi maküler döküntü), artrit, nötrofil ağırlıklı lökositoz ve ferritin yüksekliğidir (135, 136). Ferritin, normal üst sınırın 5 katına kadar yükselebilir ve ferritin bu kadar yükselmesi hastalığın kronikleşmeye başladığının öngörücüsü olabilir (137).

2.4.11.2. Katastrofik antifosfolipid sendromu

AFS birçok organı etkileyen sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Tanı için antifosfolipid antikorları ve majör iki klinik tutulumdan (tromboz ve obstetrik morbidite) en az biri şarttır (138). AFS'nin bilinen 3 alt tipi vardır: primer, otoimmün hastalıklara sekonder ve KAFS (139, 140). KAFS; tetikleyici bir faktör (enfeksiyon, cerrahi gibi) sonrası kısa sürede en az üç vasküler yatağı (organ sistemi) tutup multiple tromboz, trombosit mikrotrombopati ve MODS tablosu ile seyreden morbidite ve mortalitesi yüksek bir tablodur (141). Yapılan bir çalışmada ferritin yüksekliği KAFS tanılı hastaların %71'inde, çok yüksek değerler (ferritin > 1000 ng/ml) ise hastaların %36'sında saptanmıştır. Yine bu çalışmada ferritin yüksekliği ile anti-CMV IgM yüksekliği ile arasındaki ilişki saptanmışken obstetrik morbidite ile arasında ilişki saptanmamıştır (142).

2.4.11.3. Septik Şok

Septik şok, septik hastalarda yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyonun düzelmemesiyle seyreden, organ perfüzyon bozuklukları ve inflamasyonla seyreden bir tablodur (143). Sepsis ve septik şokta da serum ferritinin değerinin yükseldiği gösterilmiştir (144, 145). Yoğun bakım hastalarıyla yapılan çalışmada sepsis ve septik şoktaki ferritin yükselmesinin HLH'deki kadar olmadığı gösterilmiştir (145). Sepsis ve septik şokta artmış ferritin düzeylerinin artmış mortaliteyle ilişkili olduğuna dair bir çok çalışma vardır (6, 7, 146).

2.4.11.4. Hemofagositik lenfhistiositoz

Hemofagositik sendrom veya diğer adıyla HLH, tetikleyici ajanlar sonrası gelişen hiperinflamasyon tablosudur. Primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer formu perforin geni veya sitotoksik maddelerin salınımında görevli genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Sekonder HFS ise otoimmünite, malignite, enfeksiyon ve organ nakli gibi kazanılmış immün yetmezlikler zemininde gelişebilir (147). Sekonder HFS'nin otoimmün hastalıklar zemininde gelişen formu makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak da isimlendirilir (148).

HLH'de primer veya sekonder olmasından bağımsız altta yatan patogenezi NK hücreleri ve sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonunda defekt gelişmesidir (149). NK ve sitotoksik T hücreleri immün cevabın kontrol altında tutulmasında önemlidir. Bu hücreler fonksiyonlarını yerine getiremedikleri zaman kontrolsüz bir immün yanıt, kontrolsüz makroaj ve lenfosit aktivasyonu ve sitokin fırtınası (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-6, IL-18, IL-2 ve IL-12) gerçekleşir (150, 151). HLH patogenezi şekil-2'de özetlenmiştir (152).

HLH'nin klinik bulguları arasında dirençli ateş, cilt döküntüleri, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve sitokin fırtınasına bağlı hayati organ tutuluşlarına (kalp, böbrek, kranial, pulmoner gibi) ait bulgular yer alır (147, 154-159). Hastaların laboratuvar bulgularında en az 2 seride sitopeni, lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya bağlı trigliserid düzeyinde artış, karaciğer hasarına bağlı transaminaz ve bilirubinlerde artış, fibrinojende düşme gözlenir (147). Günümüzde hala en son 2004 yılında güncellenen tanı kriterleri kullanılmaktadır (3). Tanı kriterleri Şekil-4'te gösterilmiştir. Sekonder HFS'i sepsis ve malignitelerden ayırt etmek zor olduğu için, tanıda yardımcı olması için H-skoru geliştirilmiştir (160). H-skoru puanlaması şekil-5'da gösterilmiştir.

Aşağıdakilerden 1. ve/veya 2. kriterlerin sağlanması durumunda HLH tanısı konulabilmektedir:

1. HLH ile ilişkili moleküler tanı (gösterilmiş genetik defekt)

2. Aşağıdaki 8 kriterden en az 5 tanesinin karşılanması:

- Ateş
- Splenomegali
- Sitopeniler (periferik kanda en az 2 seride)
Hemoglobin < 9 g/dl
Trombosit < $100 \times 10^3 / \mu\text{l}$
Nötrofil < $1 \times 10^3 / \mu\text{l}$
- Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
Açlık trigliserid $\geq 265 \text{ mg/dl}$
Fibrinojen $\leq 150 \text{ mg/dl}$
- Hemofagositoz* (kemik iliği veya dalak veya lenf nodu)
- NK hücre aktivitesinde azalma ya da yokluk
- Ferritin $\geq 500 \mu\text{g/L}$
- sCD25 $\geq 2400 \text{ U/ml}$

Şekil 4. HLH tanı kriterleri (3)

Parametre	Puanlama kriterleri ve puanlar
Bilinen immünsupresyon durumu ¹	0 (yok) veya 18 (var)
Sıcaklık (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4 - 39.4) veya 49 (>39.4)
Organomegali	0 (yok), 23 (hepatomegali veya splenomegali) veya 38 (hepatomegali ve splenomegali)
Sitopeni sayısı ²	0 (1 seri), 24 (2 seri) veya 34 (3 seri)
Ferritin (ng/ml)	0 (<2.000), 35 (2.000 - 6.000) veya 50 (>6.000)
Trigliserit (mmol/L)	0 (<1,5), 44 (1,5 - 4) veya 64 (>4)
Fibrinojen (g/L)	0 (>2,5) veya 30 ($\leq 2,5$)
Serum aspartat aminotransferaz(AST)(IU/L)	0 (<30) veya 19 (≥ 30)
Kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz gözlenmesi	0 (yok) veya 35 (var)
¹ HIV pozitifliği veya uzun süreli immünosüpresif tedavi (glukokortikoid, siklofosfamid, siklosporin A vb.)	
² Hemoglobin $\leq 9,2 \text{ g/dl}$ ve/veya lökosit sayısı $\leq 5.000 / \text{mm}^3$ ve/veya trombosit sayısı $\leq 110.000 / \text{mm}^3$	

Şekil 5. H-skoru puanlaması (160)

HLH tedavisinde en önemli nokta altta yatan nedeni tedavi etmektir. Hiperinflamasyonu kontrol altına almak için uygulanan tedaviler içinse görüş birliği yoktur. Bu konuda çok sayıda çalışma olmakla beraber çalışmaların hasta sayıları azdır. Bundan dolayı uygulanacak tedavide kliniklerin kendi, deneyimleri önemlidir. İnflamasyon kontrolünde kortikosteroidler ve iv intravenöz immünglobulin (IVIG) sık kullanılan

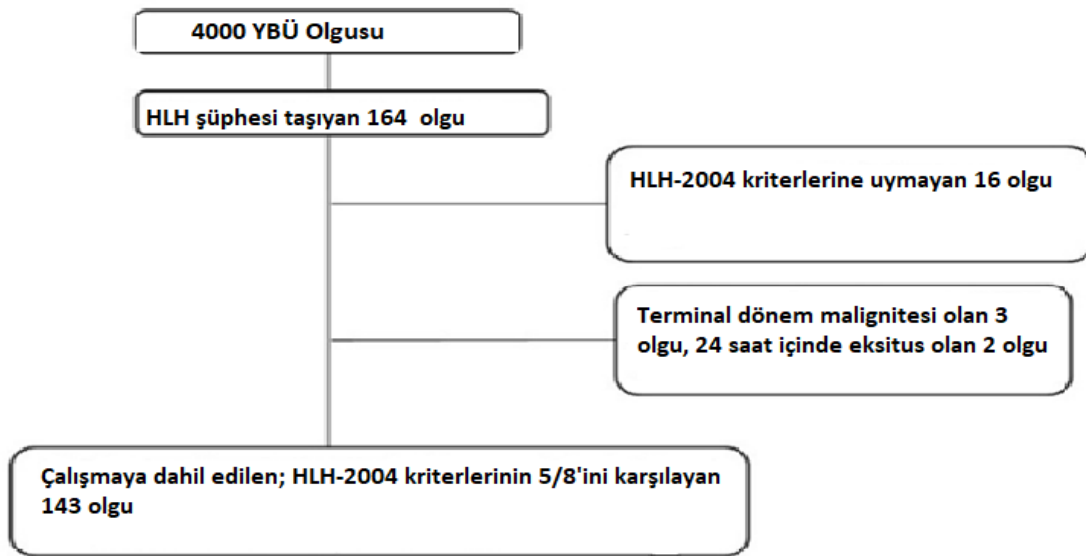
tedavilerdir (154, 161). Tedavide sıkça kullanılan diğ er ajanlar ise siklosporin, metotreksat ve siklofosfamid olup özellikle otoimmün hastalıklarda etkileri belirgindir (3, 163). Plazmaferez de özellikle diğ er tedavilere dirençli sitokin fırtınası gelişmesi durumunda güvenle kullanılabilir (162). Diğ er tedavilere ek olarak özellikle malignitesi olanlarda etoposid; özellikle otoimmünitesi olanlarda ise anakira, rituksimab, infliksimab, etarnecept ve tosilizumab gibi tedaviler kullanılabilir (136, 154, 163, 164, 165).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Veri Kaynakları

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2013- Haziran 2022 yıllarında yatmakta olan 4000 hastanın dosyaları geçmişe yönelik taranmıştır. HLH şüphesi olan 164 hasta incelenmiş; HLH-2004 tanı kriterlerinden en az 5'ini karşılamayan, terminal dönem malignitesi olan, yatışı yapıldıktan sonra 24 saat içinde exitus olan 21 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 143 hastanın verileri incelenmiştir (Şekil-6).



Şekil 6. Çalışmanın akış şeması

3.2. Hasta Özellikleri ve Parametreler

Çalışmaya dahil edilen 143 hastanın dosyaları hastane sistemi üzerinden geçmişe yönelik taranmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kayıt altına alındı. Şikayet başlangıcından tanı konulana kadar verilen süre hesaplaması yatışlarında verdikleri anamneze göre hesaplandı. Hastaların HLH'i tetikleyen hastalıkları kayıt altına alındı. Yoğun bakımda kalma süreleri hesaplandı.

Hastaların yoğun bakıma yatış ve yoğun bakımdan çıkış laboratuvar değerleri olarak lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı (PMNL), lenfosit sayısı (L), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), hemoglobin konsantrasyonu (HB), hematokrit düzeyi (HCT), platelet sayısı (PLT), ortalama platelet hacmi (MPV), üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz testi (AST), alanin

aminotransferaz testi (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), direkt ve indirekt bilirubin, albümin, globulin, c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, N-Terminal proBNP (NT-proBNP), fibrinojen, protrombin zamanı, sedimentasyon, HDL, trigliserit (TG) kaydedilmiştir. Yoğun bakıma yatışı ve çıkışı değerleri arasında fark delta (Δ) olarak hesaplanmıştır. Δ değeri, sonlanım noktası değeri-başlangıç noktası değeri olarak hesaplanmıştır.

Ferritinle ilgili ek olarak maksimum ferritin değeri kaydedilmiştir. Maksimum ferritin, hastanın yatışı süresi boyunca ölçülen en yüksek ferritin değeri olarak tanımlanmıştır. Hastalara HLH tanısı konduğu zamanki H-skoru ve yatışı süresince ölçülen en yüksek H-skoru (maksimum H-skoru) hesaplandı.

Hastaların HLH'sine yönelik tedaviler, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıp yapılmadığı, kardiyotorasik oranları not edildi. Ayrıca yatışı esnasında yeni gelişen korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) tanılı hastalar da incelendi. Bu hastaların tanısı Avrupa Kardiyoloji Derneği 2021 kılavuzuna göre kondu (166).

3.3. Hastaların dahil edilme kriterleri

Yoğun bakım yatışı esnasında ferritin bakılan hastalardan;

- HLH-2004 tanı kriterlerinin en az 5/8'ini karşılayan
- 18 yaş üzerinde olan
- Çalışmaya katılmayı kabul eden
- Gebe olmamak şartlarına uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Hastaların dışlanma kriterleri

- Gebe olan
- 18 yaş altında olan
- Terminal dönem malignitesi olan
- Yatışı yapıldıktan sonra 24 saat içinde exitus olan
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.5. İstatistik analiz

Sürekli değişkenlere ait veriler medyan, maksimum, minimum değerler ve çeyrekler arası oran (IQR) şeklinde verildi. Kategorik değişkenler ise yüzde ve sayısal olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ve Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, Fisher's exact, Pearson Chi-Square testleri kullanıldı. Tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleriyle mortalite öngörücüleri saptandı. Mortalite öngörücüsü olarak maksimum ferritine eşik değeri belirlenmesi için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapıldı. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 25.0 programında yapılmıştır ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

3.6. Etik kurul onayı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak bu çalışma düzenlenmiştir (Etik Kurul Karar No: 22-7T/66 Onay Tarihi: 21.07.2022).

4. BULGULAR

Toplam 143 hasta (71 erkek, 72 kadın) analiz edildi. İzlemde 58 hasta (%40,6) kaybedildi, 85 hasta (59,4%) yaşıyor. 85 hastada (59,4%) yeni gelişen kalp yetmezliği (KY) saptandı (49 yaşıyor, 36 kaybedildi). KY gelişimi, mortaliteyi ön görme açısından anlamlıydı (P=0.035). HLH tanısı konulan hastaların altta yatan nedenlerine baktığımızda hastaların 47'sinde (32,9%) otoimmünite, 44'ünde (30,8) enfeksiyon, 34'ünde (23,8%) malignite saptanmış olup 18'inde (12,5%) ise altta yatan neden saptanamamıştır (idiopatik). Etiyoloji açısından yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu. 23 hastada kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmadan HLH-2004 tanı kriterlerine göre tanı konmuştur. HLH tanısı konan 11 hastada tanı anında serum ferritin düzeyi 500 µg/L'nin altındaydı. 14 hastada HLH tablosu taburculuk sonrası tekrarlamıştır; 11 hastada 1 kez tekrarlarlarken, 3 hastada 2 kez tekrarlamıştır. Hastaların bazal demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

	Bazal (Med; Min-Max, IQR)	Yaşayan (n=85) (Med; Min-Max, IQR)	Ölen (n=58) (Median; Min-Max, IQR)	p değeri
Yaş	51; 19-90,27	46; 19-81, 29	58; 19-90, 21	<0.001
Yatış Süresi	11; 1-82, 16	15; 3-73, 19	8.5; 1-87, 14	=0.011
Ferritin (x10 ³ mcg/L)	2.19; 0.048-169.7, 6.2	1.7; 0.04-82.5, 5.39	3.48; 0.12-169.7, 6.6	0.042
Max Ferritin (x10 ³ mcg/L)	5.4; 0.28-417.6, 19.7	2.95; 0.28-106.2, 14.0	14.49; 1.79-417.6, 41.3	<0.001
NT-proBNP (x10 ³ ng/L)	2.0; 0.012-70.00, 7.0	1.2; 0.01-70.0, 6.5	2.93; 0.01-70.0, 9.0	NS
KTO (%)	54.0; 35.0-73.0, 13.0	52.5; 35-73, 12.4	55; 40-70, 14	NS
Max H Skoru	214.5; 52-311, 75	199; 70-309, 70	230; 52-311, 76	=0.001
Albumin (g/dL)	2.8; 1.1-4.2, 0.9	2.9; 1.1-4.2, 0.8	2.5; 1.2-4.2, 0.9	=0.001
CRP (mg/dL)	9.5; 0.03-99.1, 17.5	9.4; 0.1-38.8, 18.2	11.9; 0.03-99.1, 16.6	NS
Lenfosit (x10 ³ /µL)	0.6; 0.03-6.15, 0.9	0.68; 0.03-3.9, 0.9	0.68; 0.13-6.1, 0.9	NS
Kreatinin (mg/dL)	0.99; 0.23-12.8, 1.6	0.92; .29-12.08, 2.05	1.17; 0.23-6.27	NS
NLR	4.6; 0.01-138, 9.7	5.1; 0.01-138, 9.5	4.48, 0.06-82.5, 10.9	NS
MPV (fL)	11.3; 6.8-14.6, 1.8	11.5; 8.2-14.6, 2.0	11.05; 6.9-14.0, 1.73	NS

IQR: Interquartile Range, Min-Max: Minimum-Maksimum, NS: non-significant

Tablo 1. Bazal veriler ve mortalite ilişkisi

Tedavi olarak 70 hastaya paranteral metilprednizolon (MP) ve IVIG, 21 hastaya yalnızca IVIG ve 8 hastaya ise yalnızca MP verilmiştir. Bu ilaçlarla kombinasyon şeklinde 28 hastanın tedavisine siklofosfamid, 17 hastanın tedavisine ise kalsinörin inhibitörleri (16 hastada siklosporin, 1 hastada ise takrolimus tercih edilmiştir) eklenmiştir. Malignite tanılı 2 hastaya ise hastaların kemoterapi protokolleri içerisinde yer alması nedeniyle etoposid uygulanmıştır. Covid-19 enfeksiyonuna bağlı MAS tablosunda olan bir hastada ise

tocilizumab tercih edilmiştir. 13 hastaya hayati organ tutuluşu (kardiyak-santral sinir sistemi-renal-alveolar hemoraji), 8 hastaya trombotik mikroanjiyopati tanısı veya şüphesiyle, 1 hastaya ise akut karaciğer yetmezliği nedeniyle toplamda 22 hastaya plazmaferez uygulanmıştır.

İnflamasyon parametrelerinin zamansal değişimi izlendiğinde ise, bazal değerlere göre, zamansal değişimlerin, mortalite açısından daha anlamlı olduğu saptandı. (Tablo 2).

	Yaşayan (n=85) (Med; Min-Max, IQR)	Ölen (n=58) (Median; Min-Max, IQR)	p değeri
Δ Ferritin (x10 ³ mcg/L)	-0.8; -69.0_2.4, 5.7	1.73; -29.6_82.5, 13.3	<0.001
Δ NT-proBNP (x10 ³ ng/L)	-0.37; -58.7_38.4, 3.0	0.9; -11.6_63.6, 7.11	<0.001
Δ KTO (%)	-4.0; -15_15, 10	2.0; -20_19, 11.0	<0.001
Δ Albumin (g/dL)	0.3, -0.9_1.8, 0.7	-0.2; -1.2_1.0, 0.7	<0.001
Δ Kreatinin (mg/dl)	-0.16; -6.4_2.1, 0.9	0.35; -4.8_4.9, 1.09	<0.001
Δ CRP (mg/dL)	-7.9; -36.8_7.5, 16,5	0.00; -96.4_37; 14.03	<0.001
Δ Lenfosit (x10 ³ /μL)	0.48; -1.9_3.8, 0.9	-0.12; -6.1_2.6, 1.05	<0.001
Δ NLR	-1.4; 134.0_22.0, 8.8	2.8; -58.0_83.0, 10.0	<0.001
Δ MPV (fL)	-0.6; -4.7_3.9, 1.6	0.4; -3.0_11.9, 1.95	<0.001

Tablo 2. Parametrelerin zamansal değişimi ve mortalite ilişkisi

Mortalite prediktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi tablo 3’de verilmiştir. Yaş sabitlendiğinde de mortalite prediktörü olan parametreler özellikle (*) belirtilmiştir. Yaş ve Δ kreatinin sabitlendiğinde de de mortalite prediktörü olan parametre özellikle (**) belirtilmiştir. Tablo 4’de çok değişkenli lojistik regresyon analizi verilmiştir.

	Odds Oranı	95% Güven Aralığı	p değeri
Yaş	1.042	1.05-4.08	<0.001
KY	2.070	1.01-1.06	0.036*
Δ KTO (%)	1.092	1.03-1.15	0.001*
Δ Ferritin (x10 ³ mcg/L)	1.000	1.00-1.00	0.005*
Max H Skoru	1.012	1.004-1.009	0.001*
Δ NT-proBNP (x10 ³ ng/L)	1.00	1.00-1.00	0.008*
Δ NT-proBNP (x10 ³ ng/L)	1.00	1.00-1.00	0.005**
Δ Albumin (g/dL)	0.25	0.13-0.50	<0.001*
Δ NLR	1.04	1.01-1.07	0.004*
Δ MPV (fL)	1.78	1.32-2.42	<0.001*
Δ Lenfosit (x10 ³ /μL)	0.99	0.99-1.00	0.001*
Δ CRP (mg/dL)	1.05	1.02-1.09	<0.001*
Max Ferritin (x10 ³ mcg/L)	1.00	1.00-1.00	0.006*

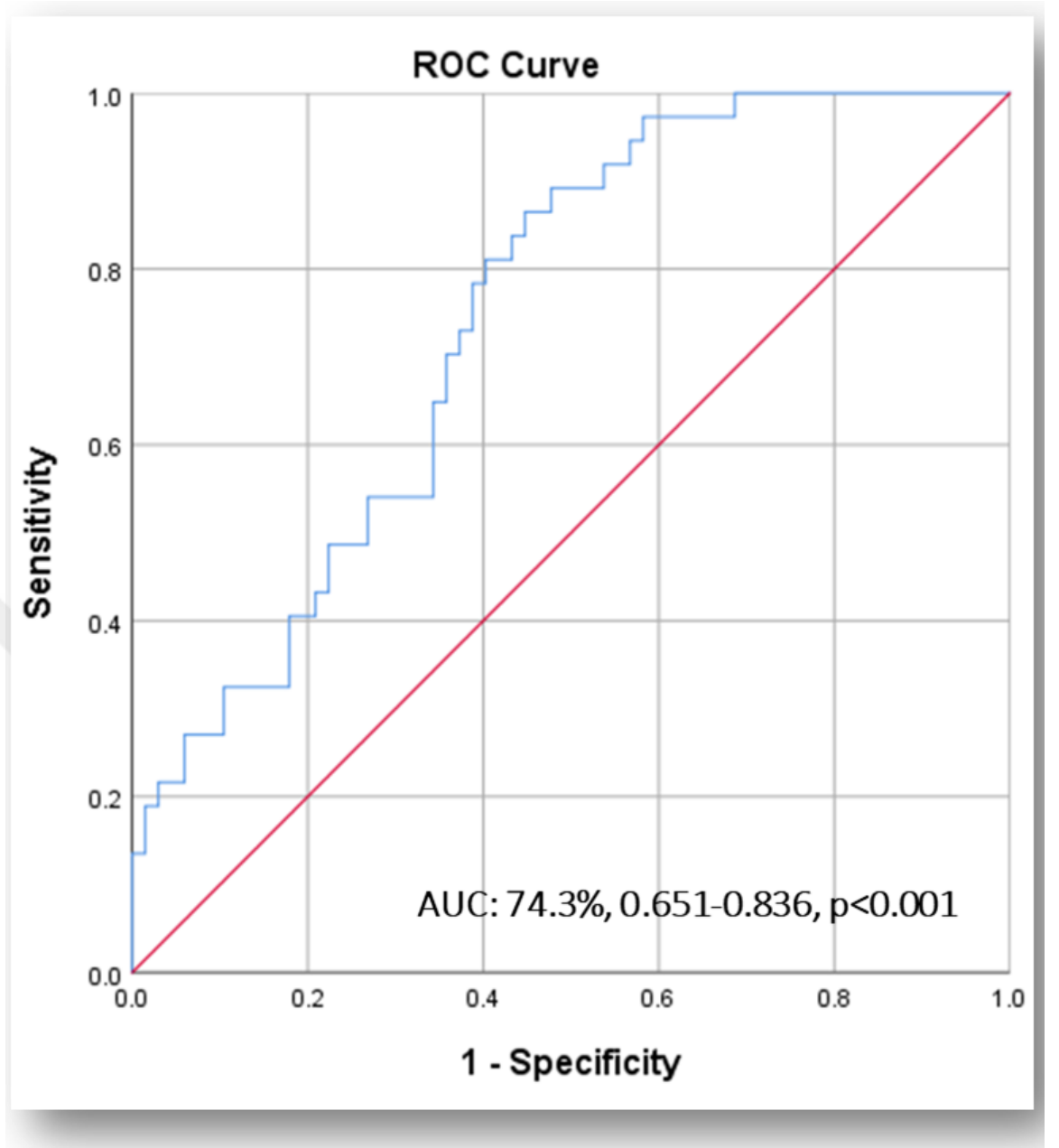
*Yaş sabitlendiğinde; ** Yaş ve Δ Kreatinin sabitlendiğinde

Tablo 3. Değişkenlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi, Model: Enter Method

	Odds Oranı	95% Güven Aralığı	p değeri
KY	3,726	1,131-12,274	0,031
Δ KTO (%)	1,120	1,031-1,217	0,008
Max H Skoru	1,017	1,004-1,030	0,008
Δ Albumin (g/dL)	0,226	0,070-0,727	0,013
Δ NLR	1,065	1,005-1,129	0,033

Tablo 4. Değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi, Model: [Forward Stepwise (Likelihood Ratio) Method]

Hastaların izlemindeki maksimum ferritin değeri için ROC Analizi yapıldı (Şekil-7). Serum Ferritin 3000 µg/L kesim noktası için sensitivite 89%, spesifite 52% ve 4000 µg/L kesim noktası için sensitivite 82%, spesifite 69% saptandı.



Şekil 7. Maksimum Ferritin değeri 3000 $\mu\text{g/L}$ kesim noktasının mortalite öngürücüsü olarak ROC analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yoğun bakım ünitemizde takip edilen HLH'li hastalarda ferritin düzeyindeki zamansal değişimin, max H-skorunun ve max ferritin düzeyinin mortaliteyle ilişkili saptanmıştır. Bunlara ek olarak kardiyotorasik orandaki, NT-proBNP, kreatinin, albumin, NLR, MPV, lenfosit sayısı, crp düzeylerindeki değişim ve yaş ile yatışı esnasında gelişen kalp yetmezliği de mortaliteyle ilişkili saptanmıştır.

Nadir bir klinik antite olan HLH'nin insidansı ve tetikleyici sebepleriyle ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur. Ishii ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı çalışmada 567 hastanın verilerinin analiz edilmiş olup tetikleyici en sık 3 neden; 163 hastada EBV enfeksiyonu, 138 hastada non-EBV enfeksiyonları, 108 hastada lenfoma olarak saptanmıştır. Sadece 53 hastada otoimmünite ilişkili HLH saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yarısı 15 yaşından küçük vakalar (153). Literatürdeki 1974-2011 yılları arasındaki HLH tanılı erişkin hastaların incelendiği başka bir çalışmada ise 1118 hastada enfeksiyöz sebepler (en sık viral), 1047 hastada ise malignite (en sık hematolojik malignite, hematolojik maligniteler arasında ise T hücreli veya NK hücreli lenfoma), 276 hastada ise otoimmün hastalıklar, 95 hastada transplantasyon ilişkili, 81 hastada ise idiopatik HLH saptanmıştır. Bu çalışmada ortalama tanı yaşı 50, erkek/kadın oranı 1/7 saptanmıştır (163). Daha güncel olan çok merkezli başka bir çalışmada ise Fransa'da 2006-2011 yılları arasında 3. basamak yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan HLH tanısıyla takip edilen 162 hasta incelenmiş olup hastaların 56%'sında hematolojik maligniteler en sık tetikleyen etiyolojyken, hastaların 67%'si erkek ve hastaların median yaşı 48 olarak bildirilmiştir (167). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine etyolojide en sık sebep otoimmünite (32,9%) iken bunu enfeksiyon (30,8%) ve malignite (23,8%) izlemektedir. Otoimmünitenin etyolojide en sık olmasının nedeni, romatolojik vakalarda HLH tablosunun gelişmesiyle ilgili tecrübeli olmamız ve bu tablo açısından hastaları yakından takip etmemizle ilgili olabilir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak median yaş ortalaması 51 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda erkek/kadın oranı ise eşit kabul edilebilir (71 erkek, 72 kadın).

Hiperferritinemi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda sık görülen bir tablodur. Yoğun bakım ünitesinde olan hastalarda HLH, sepsis ve septik şok birbirini taklit edebilen klinik tablolar olup tedavi modaliteleri farklı olduğu için ayırıcı tanıların yapılması önemlidir. Yoğun bakım ünitelerinde HLH tanısı sıklıkla atlanmaktadır (168). Bu iki klinik antite bazen overlap şeklinde de görülebilmektedir. Ateş, sitopeni, hiperferritinemi, organ disfonksiyonları HLH'de de sepsiste de görülebilmektedir. Ayrıca hemofagositozun

histopatolojik olarak gösterilmesinin de HLH'e spesifik olmadığı unutulmamalıdır (169). Tanı kriterleri arasında yer alan ferritin ile ilgili 500 µg/L eşik değerinin de hastalığın ayırıcı tanısında yetersiz kaldığı görülmektedir. HLH-2004 tanı kriterlerinin özellikle pediatrik poplasyon ve primer HLH tablosu için geliştirildiği unutulmamalıdır (169). HLH ayırıcı tanısında serum soluble interlökin-2 reseptör (sIL-2R) ve ferritin kullanılabilmeleri için çeşitli çalışmalar mevcuttur. HLH, sepsis ve septik şoklu hiperferritinemisi olan 2623 yoğun bakım hastasının dahil edildiği bir çalışmada HLH hasta grubunda maksimum ferritin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada HLH tanısı için maksimum ferritin için eşik değeri 9083 µg/L (sensitivite: 92.5%, spesifite: 91.9%, AUC: 0.963) olarak belirtilmiştir (145). Literatürdeki daha az hastalı diğer çalışmalarda da HLH tanısı için saptanan serum ferritin eşik değerleri 500 µg/L'nin üstündedir (170-172). Yine Bozgul ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada HLH ve sistemik inflamatuvar yanıt sendrom (SIRS) tanılı hastalar incelenmiş ve HLH'i SIRS'tan ayırmada optimal ferritin eşik değeri 1703 µg/L (sensitivite: 75%, spesifite: 94.1%, AUC: 0.871, $p < 0.001$) olarak saptanmış ve ayırıcı tanı yapmada sIL-2R'e üstün olduğu saptanmıştır (173). sIL-2R ve ferritin düzeyleri tetikleyici sebeplere göre de değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada lenfoma ilişkili ve bening hastalık ilişkili HLH hastaları incelenmiş; sIL-2R'in lenfoma ilişkili grupta daha yüksek olduğu, ferritin düzeyinin ise bening hastalık ilişkili grupta daha yüksek olduğu, sIL-2R/ferritin oranının lenfoma ilişkili HLH tanısında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (174). Bizim çalışmamızda ise hastaların ferritin median değeri 2190 µg/L saptanmıştır. Ancak HLH-2004 tanı kriterlerine göre HLH tanısı konan 11 hastada ise tanı anında serum ferritin düzeyi <500 µg/L altında saptanmıştır. Erişkin hasta grubu için ve özellikle malignite gibi kronik inflamasyonu olan hastalar için ferritin tanıda daha efektif kullanılabilmeleri için yeni eşik değerler belirlenmelidir. Bunun için ileri çalışmalar gerektiği barizdir.

Zamanla ferritin tanı koydurucu özelliği dışında prognoz üzerine olan etkilerine yoğunlaşmıştır. Pediatrik yaş grubunda sepsis ve septik şoklu hastalarda yüksek serum ferritin düzeylerinin mortaliteyle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (7, 146). Yine pediatrik yaş grubunda 171 hastayla yapılan başka bir çalışmada yoğun bakımda takip edilen hastalar incelenmiş ve 3000 ng/mL üstündeki serum ferritin düzeyleri mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (5). Erişkin popülasyonunda yoğun bakım ünitesinde yapılan başka bir çalışmada ise ferritin düzeyi yine mortalite ilişkili saptanmıştır ve eşik değer olarak 212 mg/dL (sensitivite: 70.3% , spesifite: 63.4%, AUC: 0.712, $p < 0.028$) olarak hesaplanmıştır (6). Lachmann ve arkadaşlarının yaptığı HLH, sepsis ve septik şoklu hiperferritinemisi olan 2623 yoğun bakım hastasının (sadece 40 hasta HLH tanılı) dahil edildiği çalışmada maksimum ferritin düzeyi ile

hastane içi mortalite arasında ilişki saptanmıştır ancak çalışmada mortalite için bir eşik değeri belirtilmemiştir (145). Sekonder HLH ve yoğun bakım hastalarıyla ilgili yapılan başka bir çalışmada ise 106 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve çok değişkenli analiz yapıldığında sadece serum ferritini mortalite ile belirgin ilişkili bulunmuştur. Serum ferritin düzeyinin 2000 µg/L'nin üstünde olmasının %71 sensitivite, %76 spesifite ile mortalite öngörücüsü olduğu saptanmıştır (175). Malignite ilişkili HLH'lerde diğer subgruplara mortalite daha yüksek olduğu için bu subgrubu tanımlamak önemli ve zorlayıcıdır. Hematolojik maligniteli-HLH eşlik eden ve etmeyen toplamda 226 hastayla yapılan bir çalışmada HLH tanısı koyma ve mortalite prediktörü olarak kullanma amacıyla soluble CD25 (>3900 U/mL) ve ferritin (>1000 ng/mL) kombine edilerek HLH inflamatuvar indeks olarak tanımladıkları bir indeks geliştirmişlerdir. Bu indeks, HLH-2004 tanı kriterlerine ve H-skora göre HLH tanısı almayan hematolojik maligniteli grupta bile mortaliteyi öngörmüştür (176). Bizim çalışmamızda da bazal serum ferritin düzeyi ve maksimum ferritin düzeyi yaşayan ve ölen hasta grupları arasında farklılık göstermiştir. Max ferritin düzeyinin tek değişkenli analiz yapıldığında mortalite öngörücüsü olduğu da saptanmıştır (OR:1, p: 0.006*). Maksimum ferritin-mortalite ilişkisi açısından ROC eğrisi yapıldığında ise 3000 µg/L kesim noktası için sensitivite 89%, spesifite 52%, AUC: 74.3% olarak saptanmıştır.

Bazal ve maksimum serum ferritin düzeyi dışında ferritinin zamansal değişimi de mortaliteyi öngörücüdür (177). Literatürde HLH ile ilgili yapılan bir kohortta hastalar taburcu edildikten sonra 6 aya kadar izlenmiş ve taburculuk ferritin düzeyi >1050 µg/L olan hastaların daha kötü genel sağ kalıma sahip oldukları görülmüştür. Yine aynı çalışmada (maksimum ferritin-taburculuk ferritini/maksimum ferritin) x100 hesaplanmış ve ferritin düzeyinde %81'den fazla düşüş olan grupta, %14'ten fazla artış olan gruba kıyasla belirgin bir şekilde daha yüksek sağ kalım oranları (94% vs. 31%, p < 0.001) saptanmıştır (8). Bozgül ve arkadaşlarının yaptığı HLH ve SIRS hastalarının değerlendirildiği çalışmada ferritin ve sIL-2R tanı koydurucu özellikleri dışında prognoz açısından da kıyaslanmış, sIL-2R'in bazal değeri de zamansal değişimi de hastane içi mortalite prediktörü olarak anlamlı bulunmamıştır. Ferritin değerinde %38'den az düşüş ise mortalite prediktörü olarak anlamlı bulunmuştur (sensitivite: 92.3%, spesifite: 76.9%, AUC: 0.888, ve p değeri < 0.001). Aynı zamanda ferritinin zamansal değişimi gün bazında değerlendirilmiş ve yatışın 3. gününden sonraki artış-azalışın prognozu öngörmede daha değerli olduğu görülmüş. Aynı çalışmada sadece ferritinin zamansal değişiminin değil; NT-proBNP, trombosit sayısı, LDH ve ortalama arteriyel kan basıncındaki zamansal değişimin de hastane içi mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (173). Bizim çalışmamızda da değişkenlerin zamansal değişimi değerlendirilmiş:

tek değişkenli analizde ferritin düzeyindeki değişim (OR:1, p değeri: 0.005*), KTO, NT-proBNP, kreatinin, albumin, NLR, MPV, lenfosit sayısı, crp düzeylerindeki değişim hastane içi mortalite prediktörü olarak anlamlı saptanmıştır. Bu da bize hastanede kolay ulaşılabilen, maliyet açısından ucuz tetkiklerin bile kritik hastalarda takip açısından önemli olduğunu göstermektedir.

H-skoru daha önce de bahsedildiği üzere HLH tanısı koymada yardımcı olmak üzere geliştirilmiş bir skorum sistemidir (160). Covid-19 pandemisi sonrası Covid-19 hastalarında MAS gelişimini öngörmek için H-skorumun kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (179). H-skorumun HLH tanısı öngörmedeki gücüyle ilgili birçok çalışma mevcutken prognozu öngörmedeki gücüyle ilgili yeterli çalışma yoktur. Literatür tarandığında H-skorumun dermatomiyozitli hastalarda mortaliteyle ilişkili olduğu ve Covid-19 hastalarında kötü prognoz ve mortaliteyle ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (179, 180). Zoref-Lorenz ve arkadaşlarının malignite ilişkili HLH hastalarında HLH inflamatuvar indeksi geliştirdikleri çalışmada H-skorumun mortaliteyle korele olduğu ancak yüksek riskli hastaların büyük bölümünü tespit edemediğı saptanmış. Bu durum sCD25'in H-skorumna dahil edilmemesine bağlanmış (176). Bizim çalışmamızda ise hastaların maksimum H-skorumlarına baktık ve Max H-skorumun hastane içi mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğunu saptadık (OR:1.012, p değeri 0.001*). H-skorumun prognozu tahmin etmedeki gücüyle ilgili daha fazla çalışma ihtiyaç olduğu barizdir. Gerekirse bu konuda modifiye bir H-skoru geliştirilmesi düşünülmelidir.

HLH ve sepsis hastalarında unutulmaması gereken diğer bir konu da bu hastalarda hiperinflamasyona bağlı KEFKY gelişebilmektedir. Bundan dolayı bu hastalarda NT-proBNP düzeyleri ve KTO takipleri de yakın yapılmalıdır, bu iki parametredeki değişimler de hastane içi mortaliteyle ilişkilidir (181). Kendi çalışmamızda da 85 hastada yeni gelişen KY saptanmıştır, KY'yi gelişimiyle mortalite arasında ilişki saptanmıştır (p değeri 0.035). Yine çalışmamızda KY gelişmesinden bağımsız NT-proBNP ve KTO'nun zamansal değişimi mortalite prediktörleri olarak saptanmıştır (p değerleri 0.008* ve 0.001*). Yaş ve kreatinin sabitlediğinde de Δ NT-proBNP'nin hala mortaliteyle ilişkili çıkması çalışmamızda bulduğumuz en önemli verilerden biridir (OR:1, p değeri 0.005**). NT-proBNP'nin hiperinflamasyon tablolarında kalp yetmezliğı gelişmese dahi prognoz açısından izleminin yapılmasıyla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünmekteyiz.

HLH hastalarında tedaviyle ilgili net bir görüş birliğı yoktur. Altta yatan etiyolojiye göre tedaviye düzenlemek ve kliniklerin kendi tecrübeleri bu konuda önemlidir. Bizim

çalışmamızda ise tedavi şekillerine bakıldığında en sık IVIG+steroid kombinasyonu, sepsis ilişkili tabloda ise sadece IVIG tedavisi verildiği gözlenmiştir. Bağ doku hastalığı zemininde gelişen HLH tablosunda bu tedavilere ek olarak kontrendike bir durum yoksa siklofosfamid uygulandı. Tedaviye dirençli giden veya kontrendike durumlar nedeniyle diğer ilaçların verilemediği durumlarda ise kalsinörin inhibitörleri kombinasyon olarak tedaviye eklendi. Malignite ilişkili HLH'lerde hastaların kemoterapi protokolleri içerisinde mevcutsa Etoposid uygulandığı, hayati organ tutuluşlarında ise plazmaferez kullanıldığı saptanmıştır. Yeni gelişen KY hastalarında ise diüretik tedavisi mutlaka hastaların tedavisine eklenmiştir.

Çalışmamızın güçlü yönlerine bakacak olursak HLH gibi nadir görülen bir klinik antiteye göre hasta sayımızın fazla olması, literatürde prognoz açısından çok sık tercih edilmeyen Max ferritin ve Max H-skorunun mortalite öngörücü olduğunu göstermemiz, yaş ve kreatinin sabitlediğinde de Δ NT-proBNP'nin hala mortalite prediktörü olduğunu göstermemizdir. Kısıtlı yönlerine gelecek olursak çalışmanın retrospektif olması, eksik veriler olması, subgruplarda analiz yapmamamız ve tedavi seçeneklerinin analizinin yapılmamasıdır.

6. SONUÇ

Ferritin, inflamasyon başta olmak üzere birçok klinik durumla ilişkisi saptanan, tıp dünyasında her geçen gün üzerinde daha fazla durulan bir moleküldür. HLH, sepsis, septik şok gibi hiperinflamasyonla seyreden, yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda ferritin hem tanı hem de prognozda önemlidir. Ferritinin sadece bazal değeri değil, aynı zamanda maksimum ferritin düzeyi, ferritinin zamansal değişimi de mortaliteyi öngörmeye önemlidir. HLH hastalarında ferritin hastane içi mortalitenin yanı sıra taburculuk sonrası sağ kalımı da öngörmektedir. Hiperinflamasyon durumunda hastalar yeni gelişen KY açısından yakın takip edilmelidirler. NT-proBNP takibi, kalp yetmezliği gelişirse dahi hiperinflamasyon tablolarında prognozu öngörmeye başarılı bir belirteçtir. Her hastanede kolay ulaşılabilen, maliyeti düşük tetkikler olan kreatinin, albumin, NLR, MVP, lenfosit sayısı, crp düzeylerindeki değişimlerin de hiperinflamasyon takibinde önemli olduğu unutulmamalıdır. HLH gibi mortalitesi yüksek klinik tablolalarda bu bahsedilen belirteçler yakın takip edilmeli, hiperinflamasyon durumunda hızlıca etkin tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1-Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. N Engl J Med. 1975;292:951–956.
- 2- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2006;65:564.
- 3- Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124–31.
- 4- Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. Blood. 2015 May 7;125(19):2908-14.
- 5- Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, Ringold S, Wallace CA, Brogan TV. Very highserum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatricpatients. Pediatr Crit Care Med. 2011;12:e233–e236.
- 6- 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 Dec 31;2(3):189-195.
- 7- Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, Telford R, Jimenez-Bacardi A, Shakoory B, et al. A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2017 Feb;18(2):143-150.
- 8- Zhou J, Shen DT, Goyal H, Wu ZQ, Xu HG. Development and validation of the prognostic value of ferritin in adult patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Orphanet J Rare Dis. 2020 Mar 12;15(1):71.
- 9- Laufberger V. Sur la cristallisation de la ferritine. Bulletin de la Societe de chimie biologique. 1937;19:1575–1582.
- 10- Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. J Clin Pathol. 1972 Apr;25(4):326-9.
- 11- Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Br Med J. 1972 Oct 28;4(5834):206-8.

- 12- Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002 May 15;99(10):3505-16.
- 13- Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1790(7):589-99.
- 14- Orino K, Watanabe K. Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin. *Vet J*. 2008 Nov;178(2):191-201.
- 15- Worwood M, Brook JD, Cragg SJ, Hellkuhl B, Jones BM, Perera P, Roberts SH, Shaw DJ. Assignment of human ferritin genes to chromosomes 11 and 19q13.3----19qter. *Hum Genet*. 1985;69(4):371-4.
- 16- Santambrogio P, Cozzi A, Levi S, Arosio P. Human serum ferritin G-peptide is recognized by anti-L ferritin subunit antibodies and concanavalin-A. *Br J Haematol*. 1987 Feb;65(2):235-7.
- 17- Cazzola M, Arosio P, Bellotti V, Bergamaschi G, Dezza L, Iacobello C, et al. Immunological reactivity of serum ferritin in patients with malignancy. *Tumori*. 1985 Dec 31;71(6):547-54.
- 18- Celma Nos F, Hernández G, Ferrer-Cortès X, Hernandez-Rodriguez I, Navarro-Almenzar B, Fuster JL, et al. Hereditary Hyperferritinemia Cataract Syndrome: Ferritin L Gene and Physiopathology behind the Disease-Report of New Cases. *Int J Mol Sci*. 2021 May 21;22(11):5451.
- 19- Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 May;10(3):329-35.
- 20- Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Heparin--central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol*. 2007 Jan;78(1):1-10.
- 21- Honarmand Ebrahimi K, Bill E, Hagedoorn PL, Hagen WR. The catalytic center of ferritin regulates iron storage via Fe(II)-Fe(III) displacement. *Nat Chem Biol*. 2012 Nov;8(11):941-8.
- 22- Levi S, Yewdall SJ, Harrison PM, Santambrogio P, Cozzi A, Rovida E, et al. Evidence of H- and L-chains have co-operative roles in the iron-uptake mechanism of human ferritin. *Biochem J*. 1992 Dec 1;288 (Pt 2)(Pt 2):591-6.

- 23- Wesselius LJ, Nelson ME, Skikne BS. Increased release of ferritin and iron by iron-loaded alveolar macrophages in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Sep;150(3):690-5.
- 24- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8):760-9.
- 25- Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood*. 1997 Dec 15;90(12):4979-86.
- 26- Li JY, Paragas N, Ned RM, Qiu A, Viltard M, Leete T, et al. Scara5 is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery. *Dev Cell*. 2009 Jan;16(1):35-46.
- 27- Leimberg MJ, Prus E, Konijn AM, Fibach E. Macrophages function as a ferritin iron source for cultured human erythroid precursors. *J Cell Biochem*. 2008 Mar 1;103(4):1211-8.
- 28- Chen TT, Li L, Chung DH, Allen CD, Torti SV, Torti FM, et al. TIM-2 is expressed on B cells and in liver and kidney and is a receptor for H-ferritin endocytosis. *J Exp Med*. 2005 Oct 3;202(7):955-65.
- 29- Todorich B, Zhang X, Slagle-Webb B, Seaman WE, Connor JR. Tim-2 is the receptor for H-ferritin on oligodendrocytes. *J Neurochem*. 2008 Dec;107(6):1495-505.
- 30- Kuchroo VK, Umetsu DT, DeKruyff RH, Freeman GJ. The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2003 Jun;3(6):454-62.
- 31- Yu B, Cheng C, Wu Y, Guo L, Kong D, Zhang Z, et al. Interactions of ferritin with scavenger receptor class A members. *J Biol Chem*. 2020 Nov 13;295(46):15727-15741.
- 32- Li L, Fang CJ, Ryan JC, Niemi EC, Lebrón JA, Björkman PJ, et al. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 23;107(8):3505-10.
- 33- Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva TJ, Watters DJ, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):887-900.

- 34- Fisher J, Devraj K, Ingram J, Slagle-Webb B, Madhankumar AB, Liu X, et al. Ferritin: a novel mechanism for delivery of iron to the brain and other organs. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007 Aug;293(2):C641-9.
- 35- Alvarez-Hernández X, Licéaga J, McKay IC, Brock JH. Induction of hypoferremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. *Lab Invest*. 1989 Sep;61(3):319-22.
- 36- Konijn AM, Carmel N, Levy R, Hershko C. Ferritin synthesis in inflammation. II. Mechanism of increased ferritin synthesis. *Br J Haematol*. 1981 Nov;49(3):361-70.
- 37- Cragg SJ, Wagstaff M, Worwood M. Detection of a glycosylated subunit in human serum ferritin. *Biochem J*. 1981 Dec 1;199(3):565-71.
- 38- Ghosh S, Hevi S, Chuck SL. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood*. 2004 Mar 15;103(6):2369-76.
- 39- Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2001 Feb;28(2):322-9.
- 40- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):773-92.
- 41- Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1994 May;21(5):890-5.
- 42- Higashi S, Ota T, Eto S. Biochemical analysis of ferritin subunits in sera from adult Still's disease patients. *Rheumatol Int*. 1995;15(2):45-50.
- 43- Lambotte O, Cacoub P, Costedoat N, Le Moel G, Amoura Z, Piette JC. High ferritin and low glycosylated ferritin may also be a marker of excessive macrophage activation. *J Rheumatol*. 2003 May;30(5):1027-8.
- 44- Ben M'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009 May;88(3):131-140.
- 45- Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, Cacoub P. Drug-induced hemophagocytosis. *Am J Med*. 2002 May;112(7):592-3.

- 46- Worwood M, Cragg SJ, Wagstaff M, Jacobs A. Binding of human serum ferritin to concanavalin A. *Clin Sci (Lond)*. 1979 Jan;56(1):83-7.
- 47- Muylle L, Blockx P, Becquart D. Binding of serum ferritin to concanavalin A in patients with malignancy. *Biomed Pharmacother*. 1986;40(6):225-7.
- 48- Takakuwa Y, Miyazawa K, Yoshikawa O, Toyama K. [The clinical significance of glycosylated ferritin in iron overloads and hematopoietic malignancies]. *Rinsho Ketsueki*. 1994 Aug;35(8):744-50. Japanese.
- 49- Broxmeyer HE, Lu L, Bicknell DC, Williams DE, Cooper S, Levi S, et al. The influence of purified recombinant human heavy-subunit and light-subunit ferritins on colony formation in vitro by granulocyte-macrophage and erythroid progenitor cells. *Blood*. 1986 Dec;68(6):1257-63.
- 50- Broxmeyer HE, Williams DE, Geissler K, Hangoc G, Cooper S, Bicknell DC, Levi S, Arosio P. Suppressive effects in vivo of purified recombinant human H-subunit (acidic) ferritin on murine myelopoiesis. *Blood*. 1989 Jan;73(1):74-9.
- 51- Broxmeyer HE, Cooper S, Levi S, Arosio P. Mutated recombinant human heavy-chain ferritins and myelosuppression in vitro and in vivo: a link between ferritin ferroxidase activity and biological function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Feb 1;88(3):770-4.
- 52- Fargion S, Fracanzani AL, Brando B, Arosio P, Levi S, Fiorelli G. Specific binding sites for H-ferritin on human lymphocytes: modulation during cellular proliferation and potential implication in cell growth control. *Blood*. 1991 Aug 15;78(4):1056-61.
- 53- Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008 Feb-Mar;30(1-2):84-9.
- 54- Rennert PD, Ichimura T, Sizing ID, Bailly V, Li Z, Rennard R, et al. T cell, Ig domain, mucin domain-2 gene-deficient mice reveal a novel mechanism for the regulation of Th2 immune responses and airway inflammation. *J Immunol*. 2006 Oct 1;177(7):4311-21.
- 55- Chakravarti S, Sabatos CA, Xiao S, Illes Z, Cha EK, Sobel RA, et al. Tim-2 regulates T helper type 2 responses and autoimmunity. *J Exp Med*. 2005 Aug 1;202(3):437-44.
- 56- Knickelbein JE, de Souza AJ, Tosti R, Narayan P, Kane LP. Cutting edge: inhibition of T cell activation by TIM-2. *J Immunol*. 2006 Oct 15;177(8):4966-70.

- 57- Li R, Luo C, Mines M, Zhang J, Fan GH. Chemokine CXCL12 induces binding of ferritin heavy chain to the chemokine receptor CXCR4, alters CXCR4 signaling, and induces phosphorylation and nuclear translocation of ferritin heavy chain. *J Biol Chem*. 2006 Dec 8;281(49):37616-27.
- 58- Harada T, Baba M, Torii I, Morikawa S. Ferritin selectively suppresses delayed-type hypersensitivity responses at induction or effector phase. *Cell Immunol*. 1987 Oct 1;109(1):75-88.
- 59- Gray CP, Franco AV, Arosio P, Hersey P. Immunosuppressive effects of melanoma-derived heavy-chain ferritin are dependent on stimulation of IL-10 production. *Int J Cancer*. 2001 Jun 15;92(6):843-50.
- 60- Gray CP, Arosio P, Hersey P. Heavy chain ferritin activates regulatory T cells by induction of changes in dendritic cells. *Blood*. 2002 May 1;99(9):3326-34.
- 61- Jia J, Wang M, Meng J, Ma Y, Wang Y, Miao N, et al. Ferritin triggers neutrophil extracellular trap-mediated cytokine storm through Msr1 contributing to adult-onset Still's disease pathogenesis. *Nat Commun*. 2022 Nov 10;13(1):6804.
- 62- Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018 Feb;18(2):134-147.
- 63- Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Oct;61(2):194-211.
- 64- Wang M, Liu M, Jia J, Shi H, Teng J, Liu H, et al. Association of the Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor A3 Gene With Neutrophil Activation and Disease Susceptibility in Adult-Onset Still's Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun;73(6):1033-1043.
- 65- Jia J, Wang M, Ma Y, Teng J, Shi H, Liu H, et al. Circulating Neutrophil Extracellular Traps Signature for Identifying Organ Involvement and Response to Glucocorticoid in Adult-Onset Still's Disease: A Machine Learning Study. *Front Immunol*. 2020 Nov 9;11:563335.
- 66- Hu Q, Shi H, Zeng T, Liu H, Su Y, Cheng X, et al. Increased neutrophil extracellular traps activate NLRP3 and inflammatory macrophages in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 7;21(1):9.
- 67- Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Aug;14(8):467-475.

- 68- Daniel C, Leppkes M, Muñoz LE, Schley G, Schett G, Herrmann M. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Sep;15(9):559-575.
- 69- Torti SV, Torti FM. Human H-kininogen is a ferritin-binding protein. *J Biol Chem*. 1998 May 29;273(22):13630-5.
- 70- Seki T, Kunichika T, Watanabe K, Orino K. Apolipoprotein B binds ferritin by hemin-mediated binding: evidence of direct binding of apolipoprotein B and ferritin to hemin. *Biometals*. 2008 Feb;21(1):61-9.
- 71- Massover WH. Alpha 2-macroglobulin: a ferritin-binding protein. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Sep 10;737:468-71.
- 72- Orino K, Yamamoto S, Watanabe K. Fibrinogen as a ferritin-binding protein in horse plasma. *J Vet Med Sci*. 1993 Oct;55(5):785-7.
- 73- Schmaier AH, McCrae KR. The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation. *J Thromb Haemost*. 2007 Dec;5(12):2323-9.
- 74- Barnes PJ. Effect of bradykinin on airway function. *Agents Actions Suppl*. 1992;38 (Pt 3):432-8.
- 75- Sainz IM, Pixley RA, Colman RW. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: from protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology. *Thromb Haemost*. 2007 Jul;98(1):77-83.
- 76- Stewart JM, Gera L, Chan DC, York EJ, Simkeviciene V, Bunn PA Jret al. Combination cancer chemotherapy with one compound: pluripotent bradykinin antagonists. *Peptides*. 2005 Aug;26(8):1288-91.
- 77- Parthasarathy N, Torti SV, Torti FM. Ferritin binds to light chain of human H-kininogen and inhibits kallikrein-mediated bradykinin release. *Biochem J*. 2002 Jul 1;365(Pt 1):279-86.
- 78- Coffman LG, Brown JC, Johnson DA, Parthasarathy N, D'Agostino RB Jr, Lively MO, et al. Cleavage of high-molecular-weight kininogen by elastase and tryptase is inhibited by ferritin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Mar;294(3):L505-15.
- 79- Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, Huebers HA. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med*. 1986 Nov;145(5):657-63.

- 80- Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1548-63.
- 81- Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997 Feb 1;89(3):1052-7.
- 82- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med*. 1992 Mar-Apr;7(2):145-53.
- 83- Waheed A, Parkkila S, Zhou XY, Tomatsu S, Tsuchihashi Z, Feder JN, et al. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with beta2-microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Nov 11;94(23):12384-9.
- 84- Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005 Oct 4;143(7):517-21.
- 85- Waalen J, Felitti VJ, Gelbart T, Beutler E. Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach. *Blood*. 2008 Apr 1;111(7):3373-6.
- 86- Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 15;138(8):627-33.
- 87- Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2001;33:1321–1328.
- 88- Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, Olivieri N, Kirby-Allen M, Vichinsky E, et al. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. *Blood*. 2009 Nov 19;114(21):4632-8.
- 89- Maggio A. Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. *Br J Haematol*. 2007 Aug;138(4):407-21.
- 90- Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, Imai Y, Chiba S, Takahashi T, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and

nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Feb;15(2):195-204.

91- Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, Rybicki L, Pohlman B, Dean R, et al. Elevated ferritin is associated with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Nov;14(11):1239-44.

92- Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagis A, Patane K, Ito J, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Dec;42(12):799-805.

93- Altes A, Remacha AF, Sarda P, Baiget M, Sureda A, Martino R, et al. Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study. *Ann Hematol.* 2007 Jun;86(6):443-7.

94- Altes A, Remacha AF, Sarda P, Sancho FJ, Sureda A, Martino R, et al. Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Sep;34(6):505-9.

95- Lin TJ, Liao LY, Lin SY, Lin CL, Chang TA. Influence of iron on the severity of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006 Aug 14;12(30):4897-901.

96- Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol.* 2004 Feb;99(2):286-91.

97- Sezer S, Ozdemir FN, Güz G, Ozdemir BH, Sengül S, Arat Z, et al. Ferritin levels can be a good predictor for HCV viremia in potential renal transplant candidates. *Transplant Proc.* 2001 Aug;33(5):2796-8.

98- Kirchbaum B. Profiling hemodialysis patients with high ferritin levels. *Clin Nephrol.* 2001 Aug;56(2):117-23.

99- Kirschbaum B. Serial ferritin concentrations in hemodialysis patients receiving intravenous iron. *Clin Nephrol.* 2002 Jun;57(6):452-6.

100- Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013 Nov;62(5):849-59.

- 101- Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jun;28(6):1346-59.
- 102- Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*. 2017 Nov 30;18(1):345.
- 103- National Clinical Guideline Centre (UK). Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: Partial Update 2015 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2015 Jun.
- 104- Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar;18(3):975-84.
- 105- Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Geronemus R, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Feb;19(2):372-9.
- 106- Sharkey RA, Donnelly SC, Connelly KG, Robertson CE, Haslett C, Repine JE. Initial serum ferritin levels in patients with multiple trauma and the subsequent development of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May;159(5 Pt 1):1506-9.
- 107- Wang D, Yang TT, Yu W, Yu XJ, Wang HP, Wang GH. Iron and ferritin changes in multiple organs failure after trauma. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2011 Jun;27(3):169-73.
- 108- Connelly KG, Moss M, Parsons PE, Moore EE, Moore FA, Giclas PC, et al. Serum ferritin as a predictor of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):21-5.
- 109- de Godoy MF, Takakura IT, Machado RD, Grassi LV, Nogueira PR. Serum ferritin and obstructive coronary artery disease: angiographic correlation. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Apr;88(4):430-3.
- 110- Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*. 1992 Sep;86(3):803-11.

- 111- Klipstein-Grobusch K, Koster JF, Grobbee DE, Lindemans J, Boeing H, Hofman A, et al. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr*. 1999 Jun;69(6):1231-6.
- 112- Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis*. 2002 Nov;165(1):179-84.
- 113- Jarjour IT, Jarjour LK. Low iron storage in children and adolescents with neurally mediated syncope. *J Pediatr*. 2008 Jul;153(1):40-4.
- 114- Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 2004 Dec;56(6):803-7.
- 115- Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1920-4.
- 116- Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*. 2000 Apr 25;54(8):1698-700.
- 117- Thomas M, Jankovic J. Neurodegenerative disease and iron storage in the brain. *Curr Opin Neurol*. 2004 Aug;17(4):437-42.
- 118- Waldvogel D, van Gelderen P, Hallett M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedrich's ataxia. *Ann Neurol*. 1999 Jul;46(1):123-5.
- 119- Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rötig A, Leroy-Willig A, Gallet S, Brunelle F, et al. Selective iron chelation in Friedrich ataxia: biologic and clinical implications. *Blood*. 2007 Jul 1;110(1):401-8.
- 120- Levi S, Cozzi A, Arosio P. Neuroferritinopathy: a neurodegenerative disorder associated with L-ferritin mutation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Jun;18(2):265-76.
- 121- Kabat GC, Rohan TE. Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. *Cancer Causes Control*. 2007 Dec;18(10):1047-53.
- 122- Hazard JT, Drysdale JW. Ferritinaemia in cancer. *Nature*. 1977 Feb 24;265(5596):755-6.

- 123- Lukina EA, Levina AA, Mokeeva RA, Tokarev YuN. The diagnostic significance of serum ferritin indices in patients with malignant and reactive histiocytosis. *Br J Haematol*. 1993 Feb;83(2):326-9.
- 124- Good MF, Powell LW, Halliday JW. Iron status and cellular immune competence. *Blood Rev*. 1988 Mar;2(1):43-9.
- 125- Weinberg JB, Hibbs JB Jr. Endocytosis of red blood cells or haemoglobin by activated macrophages inhibits their tumoricidal effect. *Nature*. 1977 Sep 15;269(5625):245-7.
- 126- Marcus DM, Zinberg N. Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay: results in normal individuals and patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1975 Oct;55(4):791-5.
- 127- Elliott RL, Elliott MC, Wang F, Head JF. Breast carcinoma and the role of iron metabolism. A cytochemical, tissue culture, and ultrastructural study. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Nov 30;698:159-66.
- 128- Weinstein RE, Bond BH, Silberberg BK. Tissue ferritin concentration in carcinoma of the breast. *Cancer*. 1982 Dec 1;50(11):2406-9.
- 129- 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 Aug 22;11:185.
- 130- Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102573.
- 131- Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun*. 2018 Sep;93:24-36.
- 132- Lee SJ, Cho YN, Kim TJ, Park SC, Park DJ, Jin HM, et al. Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still's Disease: correlation of deficiency of natural killer T cells with dysfunction of natural killer cells. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2868-77.
- 133- Kato T, Kobayashi T, Nishino H, Hidaka Y. Double-filtration plasmapheresis for resolution of corticosteroid resistant adult onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2006 Jul;25(4):579-82.
- 134- Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2369-76.

- 135- Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S, Abraham M, Malaviya A. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clin Rheumatol*. 2007 Jul;26(7):1055-60.
- 136- Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-Onset Still's Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapies. *Int J Inflam*. 2012;2012:879020.
- 137- Evensen KJ, Swaak TJ, Nossent JC. Increased ferritin response in adult Still's disease: specificity and relationship to outcome. *Scand J Rheumatol*. 2007 Mar-Apr;36(2):107-10.
- 138- Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Apr;34(3):236-50.
- 139- Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. *Autoimmun Rev*. 2013 May;12(7):752-7.
- 140- Shoenfeld Y. APS--more systemic disease than SLE. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Apr;32(2):129-30.
- 141- Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Feb;12(1):70-6.
- 142- Agmon-Levin N, Rosário C, Katz BS, Zandman-Goddard G, Meroni P, Cervera R, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus*. 2013 Nov;22(13):1327-35.
- 143- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008 Jan;34(1):17-60.
- 144- Møller HJ, Moestrup SK, Weis N, Wejse C, Nielsen H, Pedersen SS, et al. Macrophage serum markers in pneumococcal bacteremia: Prediction of survival by soluble CD163. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2561-6.
- 145- Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, La Rosée P, Balzer F, Schenk T, et al. Hyperferritinemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2020 Apr;48(4):459-465.
- 146- 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 Dec;96(12):1829-31.

- 147- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012;63:233-46.
- 148- Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Oct;16(10):1414-24.
- 149- Schneider EM, Lorenz I, Müller-Rosenberger M, Steinbach G, Kron M, Janka-Schaub GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood.* 2002 Oct 15;100(8):2891-8.
- 150- Canna SW, Behrens EM. Not all hemophagocytes are created equally: appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Jan;24(1):113-8.
- 151- Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB. Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood.* 2011 Jul 21;118(3):618-26.
- 152- Creput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E, Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Intensive Care Medicine*, 2008, 34, 1177–1187.
- 153- Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007 Jul;86(1):58-65.
- 154- Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Nov;47(11):1686-91.
- 155- Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2006 May;85(3):169-182.
- 156- Fardet L, Galicier L, Vignon-Pennamen MD, Regnier S, Noguera ME, de Labarthe A et al. Frequency, clinical features and prognosis of cutaneous manifestations in adult patients with reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol.* 2010 Mar;162(3):547-53.
- 157- de Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol.* 2001 Mar;96(3):852-7.

- 158- Rubio Barbón S, González García ME, Cienfuegos Basanta MC, González Huerta AJ. Hemophagocytic syndrome Study of 16 cases, *Med Clin (Barc)* 2009, 133: 74–75.
- 159- Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol.* 2003 Jun;33(6):392-401.
- 160- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Sep;66(9):2613-20.
- 161- Larroche C, Bruneel F, André MH, Bader-Meunier B, Baruchel A, Tribout B, et al; Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovation Technologiques (CEDIT). Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne (Paris).* 2000 Nov;151(7):533-539.
- 162- Matsumoto Y, Naniwa D, Banno S, Sugiura Y. The efficacy of therapeutic plasmapheresis for the treatment of fatal hemophagocytic syndrome: two case reports. *Ther Apher.* 1998 Nov;2(4):300-4.
- 163- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516.
- 164- Takahashi N, Naniwa T, Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol.* 2008;18(1):72-5.
- 165- Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, Miyamoto T, Gondo H, Imashuku S, Harada M. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2006 Jan;81(1):59-61.
- 166- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan;24(1):4-131.

- 167- Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med.* 2014 Nov;127(11):1118-1125.
- 168- Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosée P. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units. *Shock.* 2018 Aug;50(2):149-155.
- 169- Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Feb;50(2):192-4.
- 170- Naymagon L, Tremblay D, Mascarenhas J. Reevaluating the role of ferritin in the diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Haematol.* 2020 Apr;104(4):344-351.
- 171- Meena NK, Sinokrot O, Duggal A, Alpat D, Singh ZN, Coviello JM, et al. The Performance of Diagnostic Criteria for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med.* 2020 Dec;35(12):1476-1482.
- 172- 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 Aug;102(2):195-9.
- 173- Bozgul SMK, Ak G, Soyer NA, Barutcuoglu B, Mercan E, Acar C, et al. Biomarker diversity in increased inflammation: Secondary hemophagocytic syndrome vs. systemic inflammatory response syndrome. *Int J Lab Hematol.* 2023 Apr;45(2):213-220.
- 174- Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, Tsuji M, Tsuda H. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol.* 2014 May;93(5):821-6.
- 175- Grangé S, Buchonnet G, Besnier E, Artaud-Macari E, Beduneau G, Carpentier D, et al. The Use of Ferritin to Identify Critically Ill Patients With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Crit Care Med.* 2016 Nov;44(11):e1045-e1053.
- 176- Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, Iyer S, Alotaibi AS, Mohamed SF, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2022 Feb 17;139(7):1098-1110.

- 177- Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, Kozinetz CA, McClain KL. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan;56(1):154-5.
- 178- Yongzhi X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):266-276.
- 179- Zhao S, Ma X, Zhang X, Jin Z, Hu W, Hua B, et al. Clinical significance of HScore and MS score comparison in the prognostic evaluation of anti-MDA5-positive patients with dermatomyositis and interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2022 Feb 28;32(2):373-379.
- 180- Bordbar M, Sanaei Dashti A, Amanati A, Shorafa E, Mansoori Y, Dehghani SJ, et al. Assessment of the HScore as a predictor of disease outcome in patients with COVID-19. *BMC Pulm Med*. 2021 Oct 29;21(1):338.
- 181- Bozkurt D, Bozgul SMK, Emgin O, Butun O, Kose T, Simsek E, et al. Mortal Interaction Between Hemophagocytic Syndrome and Newly Developed Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar;116(3):395-401. English, Portuguese.

8. EKLER

Ege Univ. Evrak Tarih ve Sayısı: 29.07.2022-E.801360



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-99166796-050.06.04-801360 -602
Konu : Bilgilendirme Onayı 22-7T/66 (21-6T 31)

Doç. Dr. Devrim BOZKURT
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuzdan 10.06.2021 tarih ve 21-6T/31 numaralı karar ile onayı alınan "**İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda serum ferritin düzeyinin mortalite belirteci olarak retrospektif incelenmesi**" konulu araştırmanızın bilgilendirmelerine ilişkin Kurul kararı ekte sunulmaktadır.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve varsa destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 adet elden gönderilecektir)

63
08.08.2022

Çalışmanın Adı: İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yatan Hastalarda Serum Ferritin Düzeyinin Mortalite Belirteci Olarak Retrospektif İncelenmesi

OLGU RAPOR FORMU

Olgu Rapor No		Tarih	
Yaş		Cinsiyet	

Geliş şikayeti	
Ateş	
Genel durum bozukluğu	
Döküntü	
Bilinç değişikliği	
Diğer	

Özgeçmiş	
Kardiyak Hastalık	
Diabetes Mellitus	
Kronik Böbrek Yetmezliği	
Kronik Karaciğer Yetmezliği	
Malignite	
Bağ Doku Hastalığı	
Diğer	

Çalışmanın Adı: İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yatan Hastalarda Serum Ferritin Düzeyinin Mortalite Belirteci Olarak Retrospektif İncelenmesi

HLH altta yatan sebep	
Enfeksiyon	
Otoimmünite	
Malignite	
İdiopatik	

Laboratuvar sonuçları	Tanı anında	Ölüm/taburculuk anında
Üre		
Kreatinin		
AST/ALT		
LDH		
CRP/prokalsitonin		
Ferritin		
Trigliserit/HDL		
Fibrinojen		
NT-proBNP		
Trombosit		
Hemoglobin		
Nötrofil		
Lenfosit		
Nmtrofil/Lenfosit		

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmanın adı ne?

“İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda serum ferritin düzeyinin mortalite belirteci olarak retrospektif incelenmesi “

Bu çalışmanın amacı ne?

Hemofagositik lenfositosis vücutun savunma sistemindeki hücrelerde meydana gelen bozulmadan ve bunun hayati organlara olan etkisinden kaynaklanan bir hastalıktır. Savunma hücrelerindeki bozulmadan kaynaklanan ateş, dalak ve karaciğer büyümesi, kan hücrelerinde düşme yaygın olarak görülür. Doğuştan olabileceği gibi sonradan ortaya çıkabilir. Ölüm riski oldukça yüksek olan bu hastalıkla ilgili çalışmalar ve hastalık sağkalımının tahmin edilmesi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada hastaların dosyalarına geriye dönük olarak bakılacak ve hastalığın seyrinde rutin olarak bakılan laboratuvar sonuçlarına yönelik hastalık seyri ile ilgili çıkarımlarda bulunulacaktır. Hastaların geriye dönük olarak dosyalarına bakılacağı için ek işlem (kan alımı vb. tetkikler) ve veya ilaç uygulaması yapılmayacaktır. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bilgi ve veriler ışığında, bu hastalıktan etkilenen yeni hastalar açısından faydalı çıkarımlar yapılabilecektir.

Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen ve Hemofagositik lenfositosis tanısı aldığı tespit edilen hastalar çalışma hakkında bilgi verilecek ve okumakta olduğunuz bu form okutulup çalışmaya katılmak isteyenlerin

hasta dosyaları incelenecektir.

Hastaların yaş, cinsiyet, mevcut olan hastalıkları ve laboratuvar verilerine bakılıp kaydedilecektir.

Hastaların geriye dönük olarak dosyalarına bakılacağı için ek işlem (kan alımı vb. tetkikler) ve veya ilaç uygulaması yapılmayacaktır.

Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için tedavi grupları yoktur.

Ne kadar zamanınızı alacak?

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için katılım süresi gibi bir sınırlandırma/katılım koşulu yoktur.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?

Araştırma için 4000 elektronik hasta dosyası taranacaktır.

**Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak?
(analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye
gönderileceğinin açıklanması),**

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için sizden herhangi bir materyal alınmayacaktır.

Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?

Araştırma ile ilgili olarak sorumluluğunuz yoktur.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.

Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?

Yazılı onamınızı geri çekmeniz durumunda çalışma dışı kalabilirsiniz.

Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması olduğu için şahsınıza zararı veya yaptırımını yoktur.

Eğer katılmak istemezseniz ne olur?

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması olduğu için şahsınıza zararı veya yaptırımını yoktur. Fakat bu çalışmanın sonucunda elde edilen bilgi ve veriler ışığında, bu hastalıktan etkilenen yeni hastalar açısından faydalı sonuçlar doğuracağını düşündüğünüz çalışmaya katkınız olmayacaktır.

Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için herhangi bir tedavi uygulama durumu veya tedavi seçimi yoktur.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?

Çalışma geriye dönük olarak dosya taraması olduğu için herhangi bir gider olmayacaktır.

Tarafınıza ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

1- Adı, soyadı: Doç. Dr. Devrim Bozkurt

2- Ulaşılabilir telefon numarası:

3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Asistan Bürosu

Sayı : E-71437136-900-1209338
Konu : Dr. Görkem KÖYMEN

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : 27.03.2023 tarihli ve 1195835 sayılı yazı.

Anabilim Dalınızda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmakta olan Dr. Görkem KÖYMEN'in "İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yatan Hastalarda Serum Ferritin Düzeyinin Mortalite Belirteci Olarak Retrospektif İncelenmesi" konulu tezi, Tez Çalışması Benzerlik Tespit Yazılım Programı'nda incelenmiş olup tez savunma sınavına girmesi, Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Cemil GÜRGÜN
Dekan V.

Ek:1 adet tez

Dağıtım:
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Sayın Prof. Dr. Devrim BOZKURT
Sayın Öğr. Gör. Dr. Şükriye Miray KILINÇER
BOZGÜL

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE YATAN HASTALARDA SERUM FERRİTİN DÜZEYİNİN MORTALİTE BELİRTECİ OLARAK RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**2**

2

9lib.net

İnternet Kaynağı

%**1**

3

www.jcritintensivecare.org

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

Marieke E. van Vessel, Meindert Palmen,
Lotte E. Couperus, Theo Stijnen et al.

"Vasoplegia after Surgical Left Ventricular
Restoration: Two Year Follow-Up", The Annals
of Thoracic Surgery, 2018

Yayın

<%**1**

6

Bowen Yu, Chen Cheng, Yichun Wu, Luqiang
Guo, Dandan Kong, Ze Zhang, Yuanyuan
Wang, Enlin Zheng, Yingbin Liu, Yongning He.
"Interactions of ferritin with scavenger

<%**1**

receptor class A members", Journal of
Biological Chemistry, 2020

Yayın

7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	bmcmedicine.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<% 1
10	"Abstract Supplement 2018 ACR/ARHP Annual Meeting", Arthritis & Rheumatology, 2018 Yayın	<% 1
11	kongre.akademikiletisim.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	safeaccess.unboundmedicine.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
16	acamedicine.org İnternet Kaynağı	<% 1

www.psikofarmakoloji.org

17

İnternet Kaynağı

<%1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart üzerinde