

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HEMOFAGOSİTOZ SEYRİNDE GELİŞEN AKUT KORUNMUŞ
EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
PROGNOZ BELİRTEÇLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. OSMAN BÜTÜN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. DEVRİM BOZKURT

İZMİR
2019

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMOFAGOSİTOZ SEYRİNDE GELİŞEN AKUT KORUNMUŞ
EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
PROGNOZ BELİRTEÇLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. OSMAN BÜTÜN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. DEVRİM BOZKURT

İZMİR

2019

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilgili bir hekim olmanın yanında insani değerlerin de çok önemli olduğunu kendisinden öğrendiğim, her türlü konuda desteğini her zaman yanımda hissettiğim İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. S. Fehmi Akçiçek'e,

Tez çalışmalarım sırasında bana danışmanlık yapan ve bunun yanında asistanlık eğitimim boyunca her zaman ve her koşulda yanımda olduğunu hissettiren, ne zaman sıkıntı yaşasam o anda mutlaka yanımda olup sıkıntımı paylaşıp çözüm bulan, kendisinden sadece iyi bir hekim olmayı değil aynı zamanda bir insanın hayatında nasıl iyi izler bırakılabileceğini öğrendiğim tez danışmanım İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Devrim Bozkurt'a,

Tezin hazırlanmasında emeği olan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Mine Hekimgil'e, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Nur Akad Soyer'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Uz. Dr. Evrim Şimşek'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Uz. Dr. Miray Kılınçer Bozgül'e ve Uz. Dr. Ömer Emgin'e

Asistan eğitimim sürecinde desteğini her zaman hissettiğim Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Fahri Şahin'e

Berber çalışmaktan ve vakit geçirmekten her zaman keyif aldığım canım arkadaşlarım Dr. Erman Mercan, Dr. Erkut Demirciler ve Dr. Tuğba Çelebi'ye

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm hocalarıma, hekim arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve diğer tüm yardımcı sağlık personellerine,

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi emeği geçen, üzerimde sonsuz emekleri olan kıymetli aileme ve hayat arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Osman Bütün

Ocak- 2019

İZMİR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hemofagositik Sendrom	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Patofizyoloji	4
2.1.4. Genetik	5
2.1.5. Klinik Özellikler	6
2.1.6. Laboratuvar ve Radyoloji Bulguları	7
2.1.7. Tanı.....	8
2.1.8. Ayırıcı Tanı	10
2.1.9. Tedavi	11
2.1.10. Takip ve Prognoz.....	15
2.2. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği.....	16
2.2.1. Tanım.....	16
2.2.2. Epidemiyoloji.....	16
2.2.3. Etyoloji	17
2.2.4. Patofizyoloji	17
2.2.5. Klinik Özellikler	19
2.2.6. Laboratuvar ve Radyoloji Bulguları	19

2.2.7. Tanı.....	20
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	21
2.2.9. Tedavi.....	21
2.2.10. Prognoz.....	22
3. MATERYAL METOD.....	22
3.1. Hasta Seçimi.....	22
3.2. Veri Kaynakları.....	23
3.3. İstatiksel Analiz Yöntemleri.....	24
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	50

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Hemofagositik sendromun sınıflandırılması	3
Tablo 2: HLH-2004 tanı kriterleri	8
Tablo 3: H-Score puanlama tablosu	10
Tablo 4: H-Score'da toplanılan puana göre HS olasılığı.....	10
Tablo 5: HLH-2004 tedavi protokolü	14
Tablo 6: Hasta sonlanımına yaşın etkisi	25
Tablo 7: Hastaların tanı anındaki H-Score ortalama	27
Tablo 8: Uygulanan hipervolemi tedavisi (UF ya da loop diüretik) ile atılan sıvı miktarı	27
Tablo 9: Hastaların tanı anındaki ortalama SKB-DKB değerlerine göre mortalite analizi	28
Tablo 10: S-T süresinin hasta sonlanımına etkisi	28
Tablo 11: Ferritin düzeyine göre mortalite ilişkisi	29
Tablo 12: NT-proBNP düzeyine göre mortalite ilişkisi	29
Tablo 13: Albümin düzeyine göre mortalite ilişkisi	30
Tablo 14: CRP düzeyine göre mortalite ilişkisi.....	30
Tablo 15: LDH düzeyine göre mortalite ilişkisi	30
Tablo 16: Trombosit sayısına göre mortalite ilişkisi	31
Tablo 17: Lenfosit sayısına göre mortalite ilişkisi	31
Tablo 18: NLO düzeylerine göre mortalite ilişkisi.....	32
Tablo 19: MPV değerlerine göre mortalite ilişkisi	32
Tablo 20: MLO düzeylerine göre mortalite ilişkisi	33
Tablo 21: KTO düzeylerine göre mortalite ilişkisi.....	33
Tablo 22: NT-proBNP düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi	34
Tablo 23: KTO düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi	35
Tablo 24: Ferritin düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi	35
Tablo 25: LDH düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi	36
Tablo 26: CRP düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi.....	36
Tablo 27: Albümin düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi	37
Tablo 28: Lenfosit sayılarındaki değişim ile mortalite ilişkisi	37
Tablo 29: Trombosit sayılarındaki değişim ile mortalite ilişkisi.....	38
Tablo 30: NLO değerlerindeki değişim ile mortalite ilişkisi.....	38
Tablo 31: MPV değerlerindeki değişim ile mortalite ilişkisi	39
Tablo 32: MLO değerlerindeki değişim ile mortalite ilişkisi	39
Tablo 33: Δ NTproBNP ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları	40

Tablo 34: Δ Albümin ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları	40
Tablo 35: Δ KTO ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları	41
Tablo 36: Δ NLO ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları	41
Tablo 37: Δ Lenfosit ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları	42



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hemofagositik sendromun tarihçesi	2
Şekil 2: Kemik iliğinde hemofagositoz. Makrofaj içinde eritrosit ve trombositler.	5
Şekil 3: Hemofagositik sendrom için tedavi algoritması	12
Şekil 4: HFpEF patofizyolojisinde geleneksel ve geliştirilen modeller.....	18
Şekil 5: Cinsiyete göre hastaların dağılımı	24
Şekil 6: Mortalite analizine göre hastaların sonlanımı.....	25
Şekil 7: HS'ye sebep olan hastalıkların etyolojik sebepleri.....	26
Şekil 8: Meydana gelen ölümlerin altta yatan hastalık sebeplerine göre ayrımı	26
Şekil 9: Hipervolemi tedavisi amaçlı uygulanan tedavi modalitelerine göre ayırım	27



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANCA	: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARB	: Anjiotensin 2 reseptör blokörü
AST	: Aspartat aminotransferaz
BNP	: Brain natriüretik peptid
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CD25	: İnterlökin-2 reseptör alfa
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CRP	: C-reaktif protein
CsA	: Siklosporin A
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
DKB	: Diyastolik kan basıncı
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
EÜTF	: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
FHL	: Familial Hemofagositik Lenfohistiyositoz
GGT	: Gama glutamil transferaz
GVHD	: Graft-versus-Host Hastalığı
Hb	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HFmrEF	: Sınırdan ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HFpEF	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HFrEF	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HLH	: Hemofagositik lenfohistiyositoz
HS	: Hemofagositik sendrom
hsCRP	: Yüksek sensitif CRP
HSCT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu

IFN gama	: İnterferon gama
IL-10	: İnterlökin-10
IL-12	: İnterlökin-12
IL-18	: İnterlokın-18
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IVIG	: İntravenöz immünoglobulin
KTO	: Kardiyotorasik oran
LAVI	: Left atrial volume index
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVMI	: Left ventricular mass index
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MLO	: Monosit-lenfosit oranı
MODS	: Çoklu organ yetmezlik sendromu
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MRG	: Manyetik rezonans görüntülemesi
Na	: Sodyum
NK hücre	: Doğal öldürücü hücre
NLO	: Nötrofil- lenfosit oranı
NO	: Nitrik oksit
NT-proBNP	: N-terminal prohormon brain natriüretik peptid
PAAG	: Posteroanterior akciğer grafisi
PRES	: Posterior reversibl ensefalopati sendromu
PT	: Protrombin zamanı
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
sCD25	: Çözünebilir CD25
SIADH	: Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu
SKB	: Sistolik kan basıncı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SSS	: Santral sinir sistemi
TLR	: Toll-like reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktör

TNF alfa : Tümör nekroz faktör alfa
UF : Ultrafiltrasyon
USG : Ultrasonografi



ÖZET

GİRİŞ: Hemofagositik sendrom, şiddetli sistemik inflamasyonun prototipi olan klinik bir durumdur. Klinik prezantasyonu özgül ve özgün olmayan bulgular içerdiği için hastalar, çoğunlukla geç tanı ve tedaviye bağlı kaybedilir. Bu sendromun çoklu sistem bulguları içinde korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gelişimi, aşırı inflamatuvar sitokin salınımına sekonder miyokard depresyonu, akut dönemde hasta mortalite ve morbiditesini doğrudan etkilemektedir.

AMAÇ-YÖNTEM: Bu iki ölümcül komponentin (HS-HFpEF) birlikte seyrettiği yoğun bakım hastalarında, hastane içi mortalite belirteçlerini ve rutin izlemde kullandığımız ucuz, kolay elde edilebilir ve güvenli laboratuvar verilerinin hasta sonlanımına etkisini, geriye dönük incelemeyi amaçladık. Ocak 2013- Eylül 2018 arasında Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları yoğun bakım ünitesinde yatan 3090 hastanın geriye dönük dosya taramasından hemofagositik sendrom tanısı alan 63 hastanın değerlendirilmeler sonucunda 39 ‘ unda eşlik eden HFpEF saptanmıştır. 39 hasta üzerinden analizler yapılmıştır.

BULGULAR: 39 hastanın %36’sı (14 hasta) erkek, %64’ü (25 hasta) kadın olarak saptandı. HS etyolojisi 10 hastada enfeksiyon, 20 hastada romatolojik hastalıklar, 3 hastada malignite olarak tesbit edildi. 6 hastada ise sebep bulunamadı. Hastaların % 25,6’sı (10 hasta) izlemde kaybedilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizde; KTO, NT-proBNP, ferritin, CRP, albumin seviyelerindeki zamanla değişim mortalite belirleyicileri olarak tespit edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p = <0.001$, 0.007, 0.020, 0.001 ve 0.026). Ayrıca NLO ve MPV değerlerindeki değişiklikler de istatistiksel anlamlı olarak gözlemlendi.

SONUÇ: Bu çalışma, HFpEF ile sistemik ağır hiperinflamasyon arasındaki etkileşimi ve hastaların seyrini öngören yeni risk faktörlerini içeren ilk çalışmadır. Mortalite ve morbiditesi yüksek olan HS seyrinde gelişen akut HFpEF hastalarında, alışlagelmişin dışındaki takip parametrelerinin kullanılması bu hastaların takip ve tedavi sürecini yönetmek açısından çok kıymetlidir. Kolayca elde edilebilecek, ucuz ve hasta başında basitçe izlenebilecek bu parametrelerin rutin hasta takibi sırasında hekimlere erken bir uyarı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Hemofagositik sendrom, Kalp yetmezliği, HFpEF, mortalite

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hemophagocytic syndrome is a clinical condition that is a prototype of severe systemic inflammation. Because the clinical presentation includes non-specific and non-typical findings, patients are often lost due to late diagnosis and treatment. Development of preserved ejection fractional heart failure in multiple system findings of this syndrome, myocardial depression secondary to excessive inflammatory cytokine release, directly affects patient mortality and morbidity in the acute phase.

AIMS&METHODS: The aim of this study was to evaluate the effects of in-hospital mortality indicators and cheap, easy-to-use and safe laboratory data used in routine follow-up in intensive care patients with these two lethal components together. Between January 2013 and September 2018, from a retrospective file screening of 3090 patients in the intensive care unit of Ege University Hospital, as a result of evaluations of the 63 patients who were diagnosed with hemophagocytic syndrome, accompanying HFpEF was found in 39 patients. The analyzes were performed on 39 patients.

RESULTS: Of the 39 patients, 36% (14 patients) were male and 64% (25 patients) were female. The etiology of HS was identified as infection in 10 patients, rheumatic diseases in 20 patients and malignancy in 3 patients. In 6 patients, cause couldn't be identified. 25.6% of the patients (10 patients) died at follow-up. In the univariate analysis; changes in CTR, NT-proBNP, ferritin, CRP and albumin levels over time were identified as predictors of mortality. The results were statistically significant ($p = <0.001, 0.007, 0.020, 0.001$ and 0.026 , respectively). Changes in NLR and MPV were also statistically significant.

CONCLUSION: This is the first study evolving the interaction of HFpEF and systemic severe hyperinflammation which includes novel risk factors predicting the patients' course. We think that our non-traditional follow-up parameters are valuable in the case of HFpEF, which is generally difficult to manage and because of high mortality rate. We think that these parameters, which can be easily obtained, cheap and can be followed easily per patient, may be an early warning to physicians during routine patient follow-up.

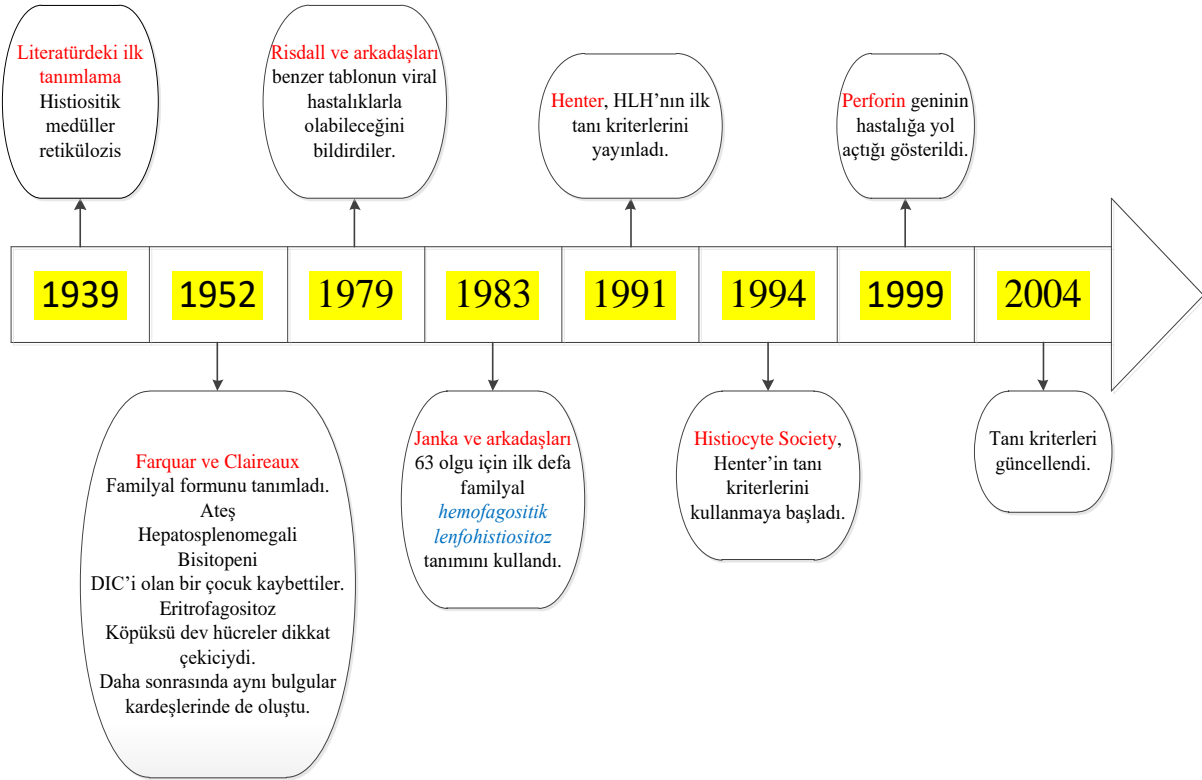
Keywords: Hemophagocytic syndrome, Heart failure, HFpEF, mortality

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemofagositik Sendrom

2.1.1. Tanım

HS, nadir görülen fakat görüldüğü zaman hayatı tehdit eden ciddi bir klinik durumdur. Literatürde 1939 yılında ‘histiositik medüller retikülozis’ olarak ilk kez tanımlanmıştır (7). HS’nin familial formu ise 1952 yılında Farquhar ve Claireaux tarafından ‘familial hemofagositik retikülozis’ şeklinde tanımlanmıştır (8). Daha sonra farklı araştırmacılar tarafından çeşitli tanımlamalar ile HS olarak tanı kriterleri ile birlikte literatürdeki yerini almıştır (Şekil 1). Herhangi bir tetikleyici duruma cevaben sitotoksik T-lenfositler (CTL) ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofajların aktivasyonu ve bununla birlikte proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile karakterize bir durumdur (9). HS genetik anomalilere, bazı enfeksiyöz durumlara, otoimmünniteye, malignitelere ve vücudun çeşitli durumlara verdiği metabolik yanıtlara bağlı olarak gelişebilmektedir. Klinisyenler arasında genel olarak iki grupta incelenmektedir. Bu iki grup, primer (genetik) ve tetikleyen herhangi bir durumun sebebiyet verdiği sekonder (akiz) olarak belirlenmiştir (10) (Tablo 1).



Şekil 1: Hemofagositik sendromun tarihçesi

Hem primer hem de sekonder HS, enfeksiyonlar veya diğerk immün aktivasyon olayları ile tetiklenebilir. Ek olarak gen mutasyonları, herhangi bir yaşta ve herhangi bir aile öyküsü olan bireyde bulunabilir. Klinik uygulamada, primer ve sekonder HS arasında bir ayırım yapmak, ilk olarak tanı ve tedavi için gerekli olmasa da bir gen mutasyonunun tanımlanması sendromun sonraki yönetimi için faydalı olabilir.

Tablo 1: Hemofagositik sendromun sınıflandırılması (11)

1. Primer (genetik) HS
- Ailevi (Farquhar hastalığı)
-Bilinen gen defektleri
FHL1
FHL2
FHL3
FHL4
FHL5
-Bilinmeyen gen defektleri
- İmmün yetmezlik sendromları
Chediak Higashi sendromu
Griscelli sendromu tip 2
Hermansky Pudlak Tip 2
X'e bağlı Lenfoproliferatif Hastalık Tip 1
X'e bağlı Lenfoproliferatif Hastalık Tip 2
2. Sekonder (akkiz) HS
- Ekzojen ajanlar (enfeksiyon, toksinler)
- Endojen ürünler (Doku hasarı, metabolik ürünler)
- Romatolojik hastalıklar (Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS))
- Maligniteler

2.1.2. Epidemiyoloji

HS öncelikle çocuklarda görülen bir sendromdur. Fakat hastalığa karşı artan farkındalık nedeni ile yetişkin hasta bildirimlerinin de arttığı gözlenmektedir (12). Çocuklarda hastalığın görülme olasılığı cinsiyete göre incelendiğinde erkek kadın oranı 1:1 olarak izlenmektedir (13). Yetişkinlerde ise hafif bir oranda erkek yatkınlığı olabilmektedir (12). Dünya çapında 2197 erişkin HS vakasının gözden geçirildiği bir analizde hastaların yarısının Japonya'dan olduğu bildirilmiştir (12). Maligniteye bağlı gelişen HS vakalarında etnik yatkınlıktan söz edilmektedir. Malignitesi olan Japon ve Doğu Asya'lı hastalar ile Batı kökenli hastaların kıyaslandığı büyük bir çalışmada HS riskinin, Japon ve Doğu Asya'lı vakalarda artmış olduğu izlenmiştir (14). HS vakalarının % 25'inin ailesel olduğu düşünülmektedir. Genetik olarak HS hastalarının değerlendirildiği bir kohort çalışmasında,

STX11, PRF1 ve UNC13D'deki mutasyonlar etkilenen bireylerin sırasıyla % 20, % 18 ve % 10'unda bulunmuştur (15).

2.1.3. Patofizyoloji

HS, anormal immün aktivasyonun tetiklediği aşırı inflamasyon ve bunun sebep olduğu doku yıkımı ile giden klinik tablodur. Bu hiperinflamasyon ve immüendisregülasyon tablosunun, aktive edilmiş olan makrofaj ve lenfositler tarafından düzenlenen normal down-regülasyonun gerçekleştirilememesinden dolayı olduğu düşünülmektedir (16).

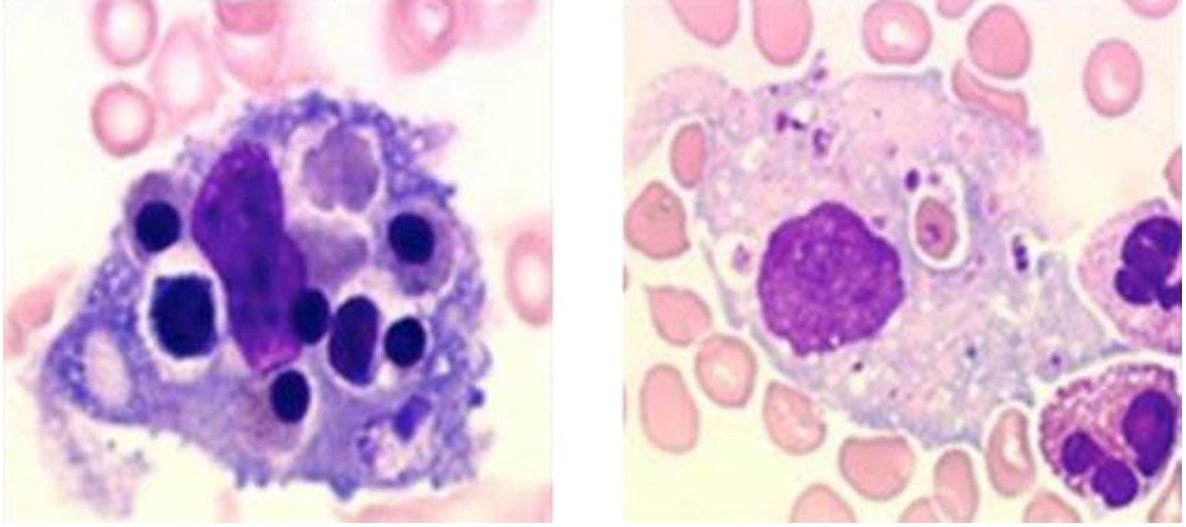
Aktive edilmiş makrofajların, NK hücreleri ve CTL'ler tarafından normal olarak ortadan kaldırılması, perforine bağlı sitotoksikite ile gerçekleşir. Perforinlerin oluşturduğu, makrofaj hücre membranındaki porlardan çeşitli sitotoksik enzim içeren granüller makrofajın sitoplazmasına geçmektedir. Bu granüller, apoptoz yoluyla hücre ölümünü tetikleyen granzim B gibi çeşitli proteazlar içermektedirler. Primer HS hastalarındaki genetik bozuklukların çoğu, bu yollarda görev alan proteinlerin kodlanmasını sağlayan genlerde gelişmektedir.

HS' de NK hücreleri ve / veya CTL'ler aktif makrofajları yok edemezler. Bu normalde olması gereken feedback mekanizmasının eksikliği, aşırı makrofaj aktivitesine sebep olmakta bu da sitokin salınımı ve makrofajın diğer tetiklediği mekanizmaların daha fazla aktif olması ile sonuçlanmaktadır. HS' de makrofajlar ve lenfositler aktive olur ve aşırı miktarda sitokin salgırlar. Bu sitokin aşırı salınımı da ciddi derecede doku hasarına neden olup organ hasarı oluşturmaktadır (17).

İmmün sistemin Toll-like reseptör (TLR) aktivasyonu, HS' ye neden olabilecek bir başka mekanizmadır (18). Normal farelere tekrarlanan TLR 9 uyarımı sonucunda bu farelerde MAS'a benzer bir hastalık geliştiği gösterilmiştir (19).

CD4 ve CD8 lenfosit sayısı ve oranlarında değişiklikler olmaktadır. Yapılan bir dizi çalışmada CD8 sayısının artması ve CD4/CD8 oranının azalması prognozu iyi yönde etkilediği gösterilmiştir (20).

Antijen sunumu ve sitokin üretimi yapması yanında makrofajlar, konakçı hücrelerin fagositozuna da sebep olmaktadır. Hemofagositoz ise konak hücrenin hemotopoetik hücrelerinin, makrofajlar tarafından tutulması ve içerisine alınmasına verilen isimdir. Yani makrofaj sitoplazması içinde eritrosit, trombosit veya lökositlerin bulunmasıdır (Şekil 2). Hemofagositoz çeşitli doku veya organ aspirasyon ya da biyopsilerinde (Karaciğer, kemik iliği, lenf nodu, dalak vb.) gösterilebilir. Makrofaj aktivasyonunun bir belirteci olan hemofagositoz HS tanısını desteklese de, tek başına görülmesi tanı için mutlak gerekli değildir ve ayrıca patognomonik bir bulgu da değildir.



Şekil 2: Kemik iliğinde hemofagositoz. Makrofaj içinde eritrosit ve trombositler (21).

İnterferon gama (IFN gama), tümör nekroz faktörü alfa (TNF alfa), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10) ve interlökin-12 (IL-12) gibi interlökinler (IL) ve çözünür İnterlökin-2 (IL-2) reseptörü (sCD25) HS'li hastaların plazmasında yüksek seviyelerde bulunabilmektedir (22). Sekonder HS'li hastalarda yapılan bir çalışmada, ciddi seviyede yükselmiş interlökin-18 (IL-18) ve bunu bağlayıcı protein seviyeleri bulunmuştur (23). Bazı sitokinlerin düzeyi plazmada ölçülebilir ve bu durumda HS'yi diğer benzer klinik durumlardan ayırt etmek için kullanılabilir.

2.1.4. Genetik

Genetik bozukluklar, çocukluk çağında görülen HS'de daha çok rol oynamakla birlikte yetişkinlerde görülen HS'de de artmış sıklıkla bildirilmektedir. Genetik bozukluğun tespit edilmesi, hastalığın nüks olasılığı, tedavide uygulanabilecek olan hemotopoetik kök hücre naklinin (HSCT) ihtiyacını belirleme ve ailenin diğer bireylerinde de hastalığın ortaya çıkabileceği gibi konular açısından yardımcı olmaktadır.

HS konusunda bulunan genetik defektler perforin veya granzim ile ilişkili olan hücrel sitotoksite mekanizması üzerinden gelişmektedir.

Ailevi HS sınıflandırılmasında bilinen genetik defekti olan 5 durum tanımlanmıştır (Tablo 1). Bunlar Familyal Hemofagositik Lenfositosis (FHL) 1-5 olarak sıralanmaktadır. FHL 2, perforini kodlayan PRF1 mutasyonu sonucu oluşmaktadır (24). FHL 3'e sebep olan mutasyon ise Munc13-4'ü kodlayan UNC13D' den kaynaklanmaktadır (25).

Bu mutasyona uğrayan genlerin sitolitik granüllerin maturasyonunun düzenlenmesinde etkisi olduğu bilinmektedir. Syntaxin 11'i kodlayan STX11 mutasyonu sonucu ise FHL 4 meydana gelmektedir (26). FHL 5' ten sorumlu gen ise Munc 18-2'yi kodlayan STXBP2'de meydana gelen mutasyondur (27). FHL 4 ve 5'e neden olan mutasyonların etkilediği genler ise sitotoksik granüllerin salınması ile ilişkili olan genlerdir. FHL 1'e sebep olan gen mutasyonu ise henüz karakterize edilememiştir.

İmmün yetmezlik sendromlarında görülen mutasyonlar ise Chediak Higashi sendromunda LYST, Gricelli sendromu tip 2' de görülen RAB27A, Hermansky Pudlak Tip 2 sendromunda AP3B1 mutasyonu olarak bilinmektedir. X'e bağlı Lenfoproliferatif Hastalık Tip 1'den sorumlu mutasyon SH2D1A iken Tip 2 ise BIRC4 mutasyonu ile ilişkilendirilmektedir (28).

HS genetik mutasyonuna sahip olan hastalarda, hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Aynı gende gerçekleşen farklı tipte mutasyonlar ise klinik tablonun farklı olmasına sebep olmaktadır. Örneğin PMR 1'de null (yokluk) mutasyonu olan hastalarda hastalık tipik olarak yaşamın ilk yılı içerisinde görülebilirken, missense (kayıp) mutasyonu olan hastalarda yetişkinlik çağı dahil her yaşta hastalık ortaya çıkabilmektedir (29).

2.1.5. Klinik Özellikler

HS multiorgan disfonksiyonu ile birlikte ateşin olduğu bir klinik tablo ile karşımıza çıkar. İlk semptom ve bulguların çok geniş bir spektrumda ve nonspesifik olması nedeni ile enfeksiyon, hepatit, ensefalopati vb. durumlar ile karışabilir. 2004 yılında yapılan HS çalışmasında 369 hastanın değerlendirilmesi ile bazı klinik ve laboratuvar bulguların görülme oranları belirlenmiştir (30). Bu çalışmada azalan sıra ile sCD 25 yüksekliği % 97, ateş % 95, ferritin > 500 mcg/L % 94, bisitopeni % 92, hipertrigliseridemi ya da hipofibrinojenemi % 90, splenomegali % 89 olarak bildirilmiştir (30).

Hastaların yaklaşık üçte birinde nörolojik bulgular görülmektedir. Bu baş ağrısından ataksi ve nöbete kadar geniş bir spektrum içerisinde değişmektedir (31). HS olgularında posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) gelişebilmektedir.

HS hastalarında görülen mutasyonların tipine göre ek olarak bazı klinik bulgular gelişebilmektedir. Bu durumu belirleyen ise genetik mutasyon ile sentezlenen mutant proteinler ve düzenleyicilerdir. Ayrıca klinik bulgular etnik gruplara göre de değişiklik gösterebilmektedir (32).

2.1.6. Laboratuvar ve Radyoloji Bulguları

Hastaların hemen hemen hepsinde karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliğinin görüldüğü bir hepatit tablosu mevcuttur. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin yükseklikleri görülmektedir. HS vakalarında karaciğer fonksiyon testlerinde üç kat ve üzerinde olan yüksekliklerin % 50 ile % 90 arasında görüldüğü çeşitli çalışmalarda raporlanmıştır (33). Bu testlerde saptanan yükseklikler, hastalığın bazı fizyopatolojik etkilerini izlemek açısından önemlidir. Örneğin GGT takibi yapılarak lenfosit ve makrofajların biliyer kanallara infiltrasyonu hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bununla birlikte trigliserit düzeylerinde yükselme ve koagülasyon parametrelerinde bozukluklar meydana gelmektedir. Bu bulgular temel olarak karaciğer yetmezliğine bağlı olarak gelişmektedir.

Hastalarda ferritin yüksekliği görülmektedir. Ferritin yüksekliğinin en önemli sebebi olarak, makrofajlar ilk sırada suçlanmaktadır (34). Vücut demir düzenlenmesinde önemli bir protein olan büyüme farklılaşma faktörü-15 ekspresyonunda artış olmakta bu da ferroportin ilişkili demir salınımını artırarak serum ferritin düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır (35). Hastalarda görülen artmış ferritin düzeyleri yüksek olasılıklı olarak HS düşünmemizi sağlayabilir fakat normal ferritin düzeyleri ise hastalığı dışlamak için güvenilir bir aracı değildir. Ferritin düzeyindeki yükseklik seviyesine göre duyarlılık ve özgüllük değişmektedir. Örneğin 10 HS hastasının olduğu 330 kişilik bir grupta yapılan analize göre, ferritin düzeyi > 10000 ng/ml olarak alınıp HS tanısı konulduğunda duyarlılık % 90, özgüllük ise % 96 bulunmuştur (36). Kontrol grubundaki 320 hastanın farklı bir 120 kişilik HS hastasının olduğu grup ile değerlendirilmesinde ferritin düzeyi > 2000 mcg/L olarak belirlendiğinde HS teşhisi için duyarlılık % 70, özgüllük % 68 olarak tespit edilmiştir (37).

Yapılan geniş çaplı çalışmalarda hastaların % 80'inden fazlasında trombositopeni veya anemi gibi sitopeniler izlenmektedir (30; 38; 39).

Hastalarda renal yetmezlik bulguları gelişebilmektedir. Buna bağlı serum kreatinin, üre yükseklikleri gelişmekte ve çeşitli elektrolit bozuklukları eşlik edebilmektedir. Ayrıca hastalarda gelişen uygunsuz antidiüretik hormon sendromuna (SIADH) bağlı olarak hiponatremi gözlenmektedir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapıldığı takdirde hastaların yaklaşık olarak yarısında patolojik bulgular (BOS'da protein artışı, hücresel pleositoz) saptanabilmektedir. Bu durum da artmış mortalite ve nörolojik morbiditeler ile yakın ilişkili bulunmuştur (40).

Radyolojik açıdan değerlendirme yapılacak olursa, santral sinir sisteminin (SSS) manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) posterior serebral hemisferde vazojenik ödem

(PRES bulguları) saptanabilir. Hastalarda ayrıca MRG’de hipodens ya da nekrotik alanlar izlenebilmektedir (41).

Hastalarda yapılacak olan ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) incelemeleri ile hepatomegali, lenfadenopati gibi nonspesifik bulguların yanı sıra splenomegali gibi, hastalığın tanı kriteri olan, bir bulgu da saptanabilmektedir.

2.1.7. Tanı

HS tanısı için Histiocyte Society (Histiyoisit Derneği) 1991 yılında tanı kriterleri yayınlamıştır (42). Aynı kurum 2004 yılında tanı kriterlerini yeni bilgiler ışığında güncellemiştir (43). Bu kriterler HS ilişkili bilinen genetik defekt saptanması ya da klinik ve laboratuvar olarak belirlenmiş sekiz kriterden en az beş ve üzerinde olması şeklinde belirlenmiştir (Tablo 2). Sekiz adet olarak belirlenen kriterler ateş, splenomegali, periferik kan tablosunda en az bisitopeni olması (anemi için hemoglobin (Hb) < 9 gr/dl, trombosit < $100 \times 10^3 /\mu\text{l}$, nötrofil < $1.0 \times 10^3 /\mu\text{l}$), hipertrigliseridemi (Açlık trigliseridi ≥ 265 mg/dl (>300 mmol/L) ve/veya hipofibrinojenemi (Fibrinojen <150 mg/dl), hemofagositoz (kemik iliği veya dalak veya lenf nodu veya karaciğer), NK hücre aktivitesi yokluğu veya düşüklüğü (laboratuvar referans değerlerine göre), Ferritin > 500 mg/dl, çözünebilir CD25 (sCD25) ≥ 2400 U/ml olarak tanımlanmıştır (43).

Tablo 2: HLH-2004 tanı kriterleri (43)

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 ≥ 265 mg/dl
Fibrinojen ≤ 150 mg/dl
- Hemofagositoz* (kemik iliği veya dalak veya lenf nodu)
- NK hücre aktivitesinde azalma ya da yokluk
- Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$
- sCD25 ≥ 2400 U/ml

* Hemofagositoz yokluğu HLH tanısını dışlayamaz. Klinik şüphe durumunda seri incelemeler yapılabilir.

HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz

NK hücre: Doğal öldürücü hücre

sCD25: Çözünebilir CD25

Nörolojik semptomlar ve serebrospinal sıvıda pleositoz, konjuge hiperbilirubinemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hipoalbuminemi ve hiponatremi destekleyici kriterlerdir.

Bu tanı kriterleri klinik çalışmalarda kullanılmak üzere tasarlandığı için hastaların hepsini tanımlama açısından yetersiz kalabilmektedir. Klinik ve laboratuvar olarak güçlü HS şüphesi olan olgularda, kriterleri sağlamayan vakaların tanı ve tedavisinin gecikmesinin mortaliteyi artırabileceği düşünülerek tanı ve tedavi başlanması için kriterlerin karşılanması beklenilmemelidir. Örnek olarak belirtilebilecek tedavi verilebilecek durumlar şunlardır; ateş, sitopeni ve SSS bulgularının olduğu hastalarda ek olarak ferritin > 3000 ng / mL veya hızla artan ferritin değerinin saptanması veya yükselmiş sCD25'ten en az birinin tespit edilmesidir. Ayrıca hepatit, koagülopati ve SSS bulguları olan hastalar ya da hipotansiyon, ateş ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına cevap alınamayan hastalarda da yukarıda sayılan üç bulgudan en az birinin bulunması da tedavi verilebilecek hasta örneğini karşılayabilmektedir (28).

Çeşitli çalışmalarda bazı modifiye ya da alternatif tanı kriterlerinin kullanımı önerilmiştir. Örneğin ateş, splenomegali, sitopeni, hepatit gibi klinik bulgulardan üçünün varlığının yanında hemofagositoz, ferritin yüksekliği, NK hücre aktivitesi yokluğu veya düşüklüğü ve hipofibrinojenemi gibi 4 immünolojik kriterden birinin eklenmesi ile tanı konulabilmektedir (44; 45).

Hastalığın isminde hemofagositoz olmasına rağmen biyopside hemofagositoz her zaman görülemeyebilir. İncelemede hemofagositoz görülme oranı HS hastalarında %25 ila %100 arasında çok geniş bir aralıkta verilmektedir (46). Seri biyopsi incelemelerinde çoğunlukla gösterilse de tanı için mutlaka olması gerekmemektedir. Ayrıca hemofagositoz görüldüğü zaman da patognomonik bir bulgu değildir. Fakat sitopeni nedenini ortaya koymak ve diğer ayırıcı tanıları dışlayabilmek için tüm hastalara kemik iliği incelemesi yapılması önerilmektedir.

HS olasılığını değerlendirmek üzere 'H-Score' adı altında bir skora sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3) (47). Bu skora sisteminde dokuz adet değişken bulunmaktadır. Ateş, altta yatan bilinen bir immünsupresif durum olması ve organomegaliden oluşan üç klinik durum, trigliserid, ferritin, AST, fibrinojen düzeylerini ve sitopeni derecesini içeren beş adet laboratuvar bulgusu ve kemik iliği incelemesinde hemofagositozun gösterilmesini içeren bu dokuz değişkenden hesaplanan puanlama ile olasılık ortaya konulmaktadır. Bir çalışmada, bu puanlama sistemine göre bir hastada 250 ve üzerinde puan saptanması durumunda % 99'dan büyük olasılıkla HS teşhisi konulmaktayken, 90 ve altında puan hesaplanırsa hastalığın tanı alma olasılığı %1'den az olarak bulunmuştur (47). Ek olarak bu skora sisteminde H-Score 169 puan olarak hesaplanırsa %93 duyarlılık ve %86 özgüllük ile hemofagositik sendrom ihtimalinden bahsedilebilmektedir (Tablo 4) (47).

Tablo 3: H-Score puanlama tablosu (47)

Parametre	Puanlama kriterleri ve puanlar
Bilinen immüno-supresyon 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 (≤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 immüno-supresif tedavi (glukokortikoid, siklofosfamid, siklosporin A vb.)	
² Hemoglobin ≤ 9,2 g/dl ve/veya lökosit sayısı ≤ 5.000 / mm ³ ve/veya trombosit sayısı ≤ 110.000 / mm ³	

Tablo 4: H-Score’da toplanılan puana göre HS olasılığı (47)

H-Score	Hemofagositik Sendrom Olasılığı, %
90	<1
100	1
110	3
120	5
130	9
140	16
150	25
160	40
170	54
180	70
190	80
200	88
210	93
220	96
230	98
240	99
250	>99

H-Score için en iyi cut off değeri 169’dur ve bu değer %93 duyarlılık ve %86 özgüllüğe karşılık gelmektedir.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

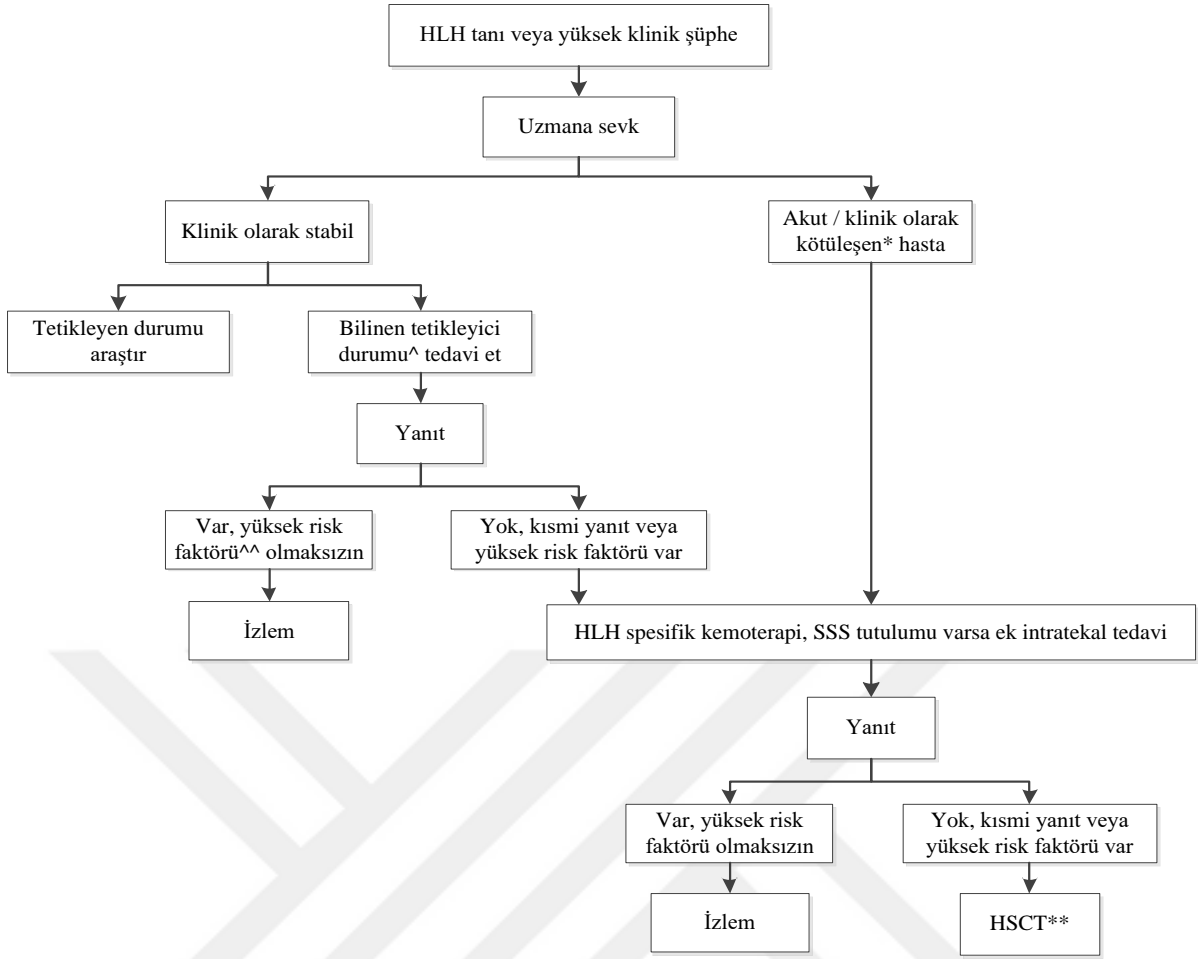
Ateş, sitopeni, hepatit, organomegali, SSS’ye ait değişkenlikler gibi nonspesifik bulguların olması nedeni ile HS bir çok hastalık ile ayırıcı tanıya girmektedir. Bunların içinde en önemlisi öncelikle enfeksiyonlar ve buna eşlik eden sepsistir. İki durumda da ateş, sitopeni, organomegali meydana gelmekte, aşırı artmış proinflatuar sitokin salınımı

görülebilmektedir. HS ile sepsis ayrımı için yapılabilecek spesifik bir test bulunmama ile birlikte çok yüksek düzeyde bulunan ferritin düzeyleri HS tanısını belirlemede anlamlı olarak gösterilmiştir (39). Ayrıca HS hastalarında ferritin değerleri zaman içinde hızla artış gösterirken, enfeksiyon durumunda belirli seviyede sabit olarak seyretme eğilimindedir. HS'yi tetikleyen enfeksiyonlar genellikle viral enfeksiyonlar olmakla birlikte, sepsis çoğunlukla bakteriyel ve viral enfeksiyonların seyrinde gelişmektedir. Karaciğer hastalıkları ve yetmezliği de düşünülmesi gereken tanılardandır. HS ve karaciğer yetmezliğinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olması ve koagülasyon parametrelerinde bozulmalar görülmesi ortak iken çoklu sistem tutulumu olması, aşırı yüksek ferritin düzeyi olması, proinflatuar sitokin düzeylerinin çok yüksek olması HS lehine olan bulgulardır. Ayrıca çeşitli vaskülitler, çoklu organ yetmezlik sendromu (MODS), ensefalitler, trombotik mikroanjyopatiler, ilaç reaksiyonları (DRESS vb.), transfüzyon reaksiyonları, Graft-versus-Host Hastalığı (GVHD) de HS ile ayırıcı tanıya girmektedir.

Tedavilerinin çok farklı olması nedeni ile ayırıcı tanıları açısından bu durumlar dikkatle değerlendirilmeli gerekli tetkikler yapılarak kesin tanıya ulaşılmaya çalışılmalıdır. Ek olarak şu durum da göz önünde bulundurulmalıdır ki bu ayırıcı tanıları da HS'ye sebebiyet verebilmektedir.

2.1.9. Tedavi

HS kontrolsüz progresif immün aktivasyon, aşırı aktif inflammatuar sitokin salınımı ve buna bağlı hızlı gelişen çoklu organ tutulumu ve yetmezliği ile seyreden bir klinik tablo olması nedeni ile tedaviye olabildiğince hızlı olarak başlamak, tedavi açısından en önemli basamağı oluşturmaktadır. HS hastaları için başarılı olabilecek tedaviye engel olan en önemli durum hastalara geç tanı konulması veya hastaların hiç tanı alamamasıdır. Bu yüzden HS açısından yüksek klinik şüphesi olan hastalar ivedilikle değerlendirilmeli ve acilen tedavisinin düzenlenmesi gereklidir (Şekil 3). Eğer uygun ve etkili bir tedavi düzenlenmez ise hastaların tamamı en geç bir kaç ay gibi bir sürede kaybedilmektedir.



HLH: Hemofagositik lenfositosis, SSS: Santral sinir sistemi

^ Tetikleyici durumlar enfeksiyonları ve romatolojik hastalıkları içerir.

^^ Yüksek risk faktörleri HLH gen mutasyonları, SSS hastalığı ve hematolojik maligniteyi içerir.

* Artan ferritin, karaciğer fonksiyon testleri, D-dimer ve kötüleşen sitopeniler

** Hematopoetik kök hücre transplantasyonu

Şekil 3: Hemofagositik sendrom için tedavi algoritması (48)

Tedaviye başlamadan önce hastalarda hastalıkla ilgili belirteçlere (Hb, trombosit ve lökosit sayısı ferritin, fibrinojen, sCD25 düzeyi vb.) bakmak tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavinin değiştirilmesi açısından önem arz etmektedir. Ayrıca hastalarda mutlaka kardiyak değerlendirme yapmak gerekmektedir. Çünkü hem hastalığın kendisinden kaynaklanan inflamasyona bağlı hem de tedavide uygulanacak ajanlara bağlı kalp yetmezliği gelişebilmektedir. Bu yüzden bu hastalarda ekokardiyografi (EKO) yapılması önerilmektedir.

1994 yılında Histiocyte Society (Histiyoit Derneği), HS için geliştirilmiş olan ilk tedavi protokolünü oluşturdu. Bununla birlikte hastalarda 6 yıllık izlemde ortalama sağkalım oranı sıfırdan %54'e dramatik bir artış göstermiştir (38; 49). 2004 yılında HLH-2004 adında

yeni bir tedavi rejimi yayınlandı ve bu özellikle pediatrik hastalarda kullanılan esas tedavi rejimi olarak dikkat çekmektedir (43) (Tablo 5).

Tedavideki ilk hedef hastalığın sebebi ne olursa olsun, primer HS ya da sekonder HS, artmış olan aşırı inflamasyonu baskılamaktır. Daha sonra ise bu hastalığa neden olan tetikleyici mekanizmanın yok edilmesi tedavide önemli bir basamağı oluşturur. Bir diğer tedavi amacı ise altta yatan immünsistem bozukluğunun düzeltilmesidir. Hastalıkla ilişkili tedavi seçenekleri arasında kür şansı en yüksek ve en etkili tedavi modalitesi HSCT'dir (50). HS tedavisinde HSCT ilk olarak 1986 yılında denenmiş ve başarıya ulaşmıştır. HS hastalarına, çok yüksek mortalite ve nüks riski olması nedeniyle, HSCT; homozigot veya birleşik heterozigot HS gen mutasyonu olan veya başlangıç tedavisine cevapsız veya SSS tutulumu olan ya da hemotolojik malignitesi olan hastalara, hastalığın kontrolünü sağlamak amacıyla yapılması önerilmektedir (44; 51).

Hastalık tedavisi iki evreden oluşmaktadır. İlk sekiz haftayı kapsayan başlangıç tedavisi ve sonrasındaki devam tedavisi bu iki basamağı oluşturur. Hastalığın başlangıç tedavisi ilk sekiz haftalık dönemi kapsamaktadır ve tedavi ajanı olarak etoposid, siklosporin A CsA, steroid (SSS ye geçişinin yüksek olması nedeni ile deksametazon tercih edilir), intravenöz immünoglobulini (IVIG) içermektedir. Bunlara ilaveten SSS tutulumu olan olgularda intratekal steroid ve metotreksat tedavi rejimlerine eklenmektedir.

Etoposid makrofaj aktivasyonuna kaynak olan aktive T hücrelerinin depleksiyonunu sağlayarak etki etmektedir. Etoposidin yetişkinler için dozu $150 \text{ mg} / \text{m}^2$ şeklinde ilk iki hafta haftada iki kez, üç ile sekizinci haftalar arasında haftada bir kez olarak önerilmektedir. Kreatinin klirensi veya karaciğer fonksiyonlarına göre doz düzenlenmesi yapılması tavsiye edilmektedir (38). Tedaviye sekonder olarak malignite riskinin artmış olmasından dolayı etoposid, tanının kesin olduğu HS hastalarında tercih edilmelidir.

Dekzametazon ise kan-beyin bariyerini geçmesi nedeni ile önerilen steroid formudur. Tedavi şeması ise 1-2. haftalarda $10 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, 3-4. haftalarda $5 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, 5-6. haftalarda $2,5 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, 7. hafta $1,25 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ ve son haftada doz kademeli azaltılarak durdurulmalıdır.

2004 tedavi protokolüne göre CsA da başlangıç tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır (43). CsA, kalsinörin inhibisyonu yaparak T hücrelerden IL-2 üretiminin üretimini durdurulmasına ve böylece T hücrelerinin aktivasyonunu engellemeye ve sitokin sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Tedaviye $2 \times 3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ dozu ile başlanılır ve tedavi süresince etkin doz aralığında olacak şekilde doz modifikasyonu yapılarak (serum CsA düzeyi takibi ile 0. saat düzeyi $200 \text{ ng}/\text{ml}$ olacak şekilde) tedavi düzenlemesi yapılır.

IVIG tedavisi ise özellikle enfeksiyon hastalığı ayrımı yapılamayan veya otoimmün olayların tetiklediği HS hastalarında daha etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (52). Hastalarda sepsis dışlanamaz ise IVIG kullanımı seçenekler arasında en uygun tedavi yöntemi olarak öncelikli düşünülebilir (12; 53).

Klinik veya radyolojik olarak SSS bulguları ya da BOS tutulumu olan hastalara intratekal olarak metotreksat (12 mg/hafta yetişkin dozu) ve prednizolon tedavisi başlangıç tedavisi sırasında verilir. Tedavi maksimum 4 hafta sürdürülmelidir (43). HS seyrinde SSS tutulumu, eşlik eden bir enfeksiyon durumu olmadığı zaman kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda başlangıç tedavisini takiben çoğunlukla HSCT tedavisi gerekmektedir.

Tablo 5: HLH-2004 tedavi protokolü (43)

	BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ								DEVAM TEDAVİSİ
	(İLK 8 HAFTA)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	40. haftaya kadar (Kök hücre nakli planlanıyorsa, işleme kadar)
Etoposid (150 mg/m ²)	√	√	√	√	√	√	√	√	Her 2 haftada bir
Deksametazon (mg/m ²)	10		5		2,5		1,25	Azaltarak kes	Her 2 haftada bir 10 mg/m ² /g 3 gün
Siklosporin A	2 x 3 mg/kg dozu ile başlanarak, 200 ng/ml serum C0 ¹ düzeyi hedeflenecek şekilde								200 ng/ml serum C0 düzeyi hedeflenecek şekilde
İntratekal Tedavi ² Erişkinlerde; 12mg metotreksat 10mg prednisolon			√	√	√	√			

1 C0: Siklosporin A tedavisi öncesi 0. saat serum düzeyi, başlangıçta haftalık devam tedavisinde 2 haftada bir düzey kontrolü yapılır.

2 Progresif nörolojik semptom, görüntüleme ya da düzelmeyen anormal BOS bulgusu varsa başlanır maksimum 4 hafta verilir.

Destekleyici Tedavi: Kotrimaksazol 5 mg/kg (trimetoprim dozuna göre) 2-3/hafta, oral antifungal 1-9 haftalar arası, IVIG 0.5 g/kg 4 haftada bir, mide koruyucu tedavi 1-9 haftalar arası

Biyolojik ajanların kullanımı refrakter hastalarda vaka serileri şeklinde belirtilmektedir. Kullanılan ajanlar arasında ritüksimab, infliksimab ve etanercept sayılabilmektedir. Bu ajanlar genellikle steroid, IVIG, etoposid tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda denenmiştir (54; 55). Epstein-Barr virüsü (EBV) ilişkili olan HS hastalarında, lenfoma olsun ya da olmasın, kurtarma tedavisi olarak ritüksimab kullanımı bir seçenek olabilir (56; 57). Anti-TNF romatoid artrit ve spondiloartropati seyrinde gelişen HS vakalarında kullanılabilirken, anakinra veya tocilizumab erişkin Still hastalığında, ritüksimab veya belimumab ise sistemik lupus eritematozus (SLE), sjögren sendromu ya da anti-

nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit seyrinde gelişen HS hastalarında tercih edilebilecek ajanlardır.

Plazmafarez tedavisi ise literatürde vaka sunumu olarak yer almakla birlikte, sebep olan patolojiye göre kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak dikkat çekmektedir (58). Özellikle diğer sitotoksik tedavilerin kullanılmayacağı hastalarda, daha az toksik etki ile kullanılabilir bir tedavi seçeneği olarak durmaktadır.

Destek tedavisi olarak, fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaktik antibiyotik ve antifungal tedavilerin düzenlenmesi, enfeksiyon olması durumunda etkene uygun tedavilerin uygulanması, kanama açısından yakın takip edilmesi ve gerektiği an kan ürünlerinin transfüzyonlarının yapılması önem arz etmektedir. Ayrıca hastalarda yakın kan basıncı izlemi (PRES açısından dikkatli olunmalı) yapılması önerilir.

2.1.10. Takip ve Prognoz

Hastaların başlangıç tedavisine verdikleri yanıt, HSCT dahil olmak üzere ek tedavi gereksinimini belirleyen en önemli faktördür. Tedaviye verilen cevapta izlenmesi gereken klinik ve laboratuvar bazı parametreler yer almaktadır. Ayrıntılı fiziksel muayene (döküntü, lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali vb.), ayrıntılı nörolojik muayene, vücut sıcaklığı, tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri (Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen ve D-dimer, üre, kreatinin, elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, total bilirubin, GGT ve dahil olmak üzere), laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), nörolojik bulgu olan hastalar için ayrıca BOS analizi, izlenmesi gereken parametreleri oluşturmaktadır. Bu parametrelere (BOS analizi hariç) başlangıçta günlük sonrasında ise parametrelerin düzeylerinde normalleşme görülmesi durumunda aralıkların genişletilerek bakılması gerekmektedir. Bu takip parametreleri hastalığın seyrinde izlenirken bazı ek tabloların gelişimi (ilaç toksisitesi, enfeksiyon gelişimi vb.) parametrelerin bozulmasına neden olmaktadır. Bu durumda hastalığa özgü olan belirteçlerin izlemi daha faydalı olacaktır. Bu belirteçler, ferritin, lenfosit ve sitokin işaretleyicileri (sCD25 vb. haftalık olarak bakılması önerilir) olarak sıralanabilir.

Tedavi sonrasında bazı parametreler (ferritin, AST, ALT vb.) birkaç hafta yüksek seyredebilir fakat üç aylık izlemin sonunda tüm parametreler düzelmiş olmalıdır.

Hasta iyileşip taburcu edildikten sonra birinci yıl içinde aylık, sonrasında da üç ya da altı aylık periyotlarla kontrole çağrılmalıdır (44).

HS tedavi edilmez ise son derece ölümcül bir hastalıktır. Genetik mutasyon olan HS hastalarında tedavisiz sağkalım süresi iki ay gibi kısa bir süredir (13; 59). Çalışmalarda HLH-

94 protokolü ile tedavi edilen hastalarda 6 yıllık izlemde ortalama sağkalım %54 olarak verilmiştir (38; 49). Ferritin düzeylerinin yüksek bulunması ya da tedaviyle birlikte yavaş düşüş saptanması kötü prognozla ilişkilidir (60). İleri yaş veya altta yatan sebebin malignite olması durumunda yetişkinlerde mortalite artmaktadır. 162 hastayı inceleyen bir derlemede düşük trombosit sayısı, yüksek LDH ve AST düzeyi, elli yaşın üzerinde olma ve altta yatan nedenin lenfoma olması erken ölüm ile ilişkili bulunmuştur (61). Yine yapılan bir çalışmada malignitenin sebebiyet verdiği HS hastalarında ortalama sağ kalım süresi iki aydan kısa olarak bulunmuştur (62).

Hastalık mortalitesinde azalmaya sebep olabilecek esas durum hastaların erken tanınması ve hastalara olabildiğince erken tedavi başlanması gibi görünmektedir.

2.2. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

2.2.1. Tanım

Kalp yetmezliği semptom ve bulgularının olduğu hastalarda, bakılan ejeksiyon fraksiyon (EF) değerinin normal veya sınırda normale yakın, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) \geq %50, olması korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) olarak tanımlanmaktadır (63; 64). Eski tanımlamalara göre HFpEF, diyastolik kalp yetmezliği olarak bilinmekteydi fakat diyastolik disfonksiyonun, sistolik kalp yetmezliği seyrinde de görülebilmesi nedeni ile bu terminolojinin kullanılması daha uygun olmaktadır (65).

Genel olarak kalp yetmezliği EF'ye göre üç grupta sınıflandırılmaktadır. HFpEF dışında, LVEF \leq %40 olan hastaların oluşturduğu düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF) ve LVEF % 41-49 olan hastalardan oluşan sınırda ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFmrEF) diğer iki grubu oluşturmaktadır.

2.2.2. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) de yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği hastalarının yarısının da fazla bir kısmında HFpEF görüldüğü belirtilmektedir (66). Gün geçtikçe HFpEF sıklığı artarken HFrEF ise tam tersine azalmaktadır. Yaşla birlikte HFpEF sıklığı artmaktadır (67; 68). Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir (69; 70). Asemptomatik her diyastolik disfonksiyon HFpEF değildir. Asemptomatik diyastolik disfonksiyon HFpEF' ye göre daha sık karşılaşılan bir durumdur.

Akut dekompanze kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatırılan yüz binden fazla hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, HFpEF olan hastalar vakaların yarısını oluşturmaktaydı ve bu hastaların yaşlı, hipertansif ve kadın olma olasılıkları daha yüksek, öncesinde miyokard enfarktüsü geçirme öyküleri daha düşük olarak saptandı. Ayrıca bu hastalarda hastane içi ölüm oranı az olmakla birlikte, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi HFrEF grubuna göre daha fazla olarak tespit edilmiştir (71).

2.2.3. Etyoloji

Etyolojik sebepler yaşlanma, hipertansiyon (sol ventrikül hipertrofisi olsun ya da olmasın), obezite, diyabet, koroner arter hastalığı, uykuda solunum problemleri ve kronik böbrek hastalığı, kardiyak ritm problemleri (atriyal fibrilasyon vb.) başlıca bildirilenler olarak dikkat çekmektedir (67; 72; 73). Bu durumların neredeyse hepsi inflamasyonu artırarak HFpEF gelişmesine aracılık edebilirler.

Genel hasta prototopine bakılacak olursa yaşlı, obez, hipertansiyonu, diyabeti, atriyal fibrilasyonu olan çoğunlukla da kadınlardan oluşan bireylerdir.

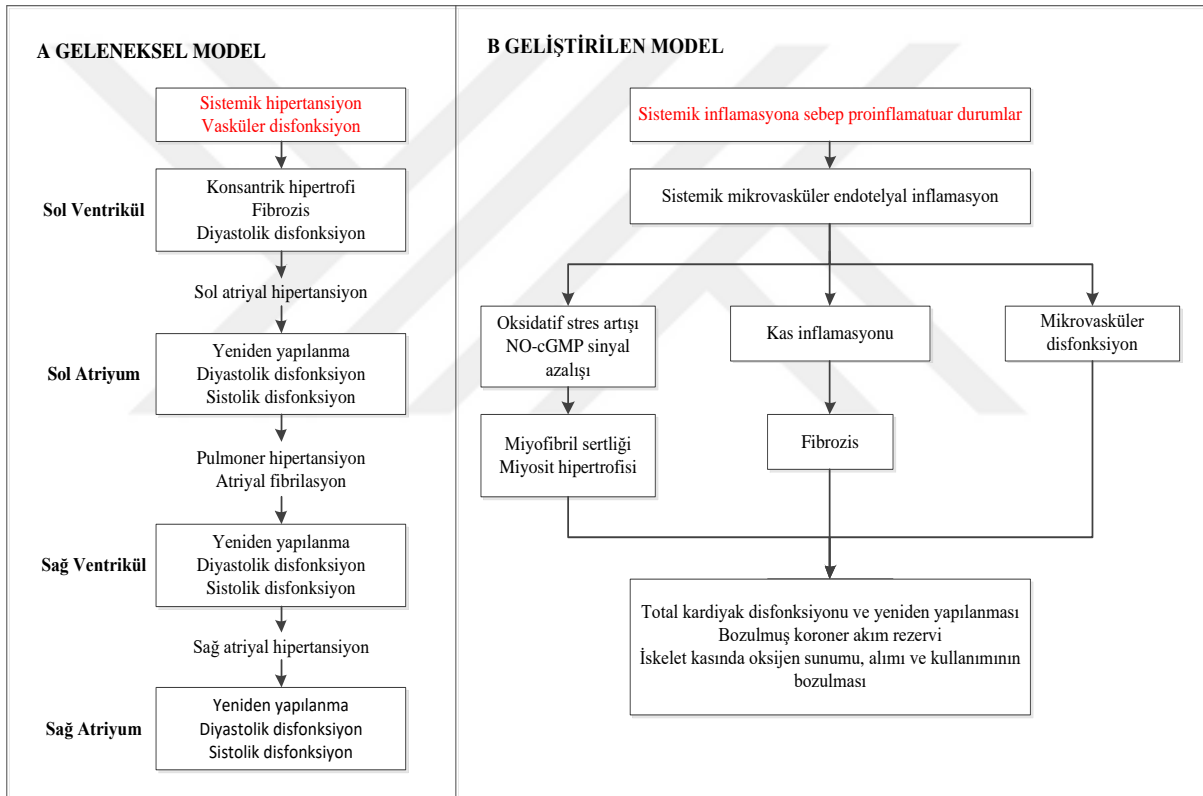
2.2.4. Patofizyoloji

Hastalığın alışılagelmiş olan patofizyolojik modeli, altta yatan sistemik hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon sebebiyle sol ventrikülün aşırı basınç yükü altında kalması sonucunda sol ventrikülde yeniden şekillenmeyle birlikte konsantrik hipertrofi ve fibrozis gelişmesi bunun da diyastolik disfonksiyonu oluşturması temeline dayanmaktadır. Sol ventrikülde gelişen diyastolik disfonksiyon sonucunda artan sol atriyum basıncı nedeniyle yeniden yapılanma ve diyastolik disfonksiyon sol atriyumda gelişecek bu da pulmoner basınç artışı nedeni ile sağ ventrikül ve sonrasında sağ atriyumda da aynı mekanizmaların ve sonuçta tüm kalpte yaygın bir şekilde diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişmesine sebebiyet verecektir (şekil 4) (74).

Diyastolik disfonksiyona sebebiyet veren durumların bazıları, yavaşlamış veya tam olmayan miyokardiyal gevşeme, bunun sonucu olarak sol ventrikülün tam doluşunun sağlanamaması, ventriküler doluşun geç diyastol evresinde daha fazla gerçekleşmesi, dolum için atriyal kasılmaya daha fazla gereksinim duyulması ve sonucunda da atriyal basıncın daha yüksek olması olarak açıklanabilir (75).

Son zamanlarda yeni bir model üzerinde patofizyoloji tartışılmaktadır (şekil 4). Kardiyovasküler veya kardiyovasküler olmayan proinflamatuvar durumlar öncelikle sistemik

mikrovasküler endotelial inflamasyona sebep olmaktadır. Bu da oksidatif stresin artmasına, nitrik oksit (NO) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) sinyal iletim sisteminin azalmasına yol açarak, miyositlerde hipertrofi ve miyofibril gerginliğinde artışına neden olmaktadır. Ayrıca kas inflamasyonunun tetiklediği fibrozis gelişmektedir. Gelişen bu patolojik durumlar neticesinde de bozulmuş koroner akım rezervi, total kardiyak yeniden yapılanması ve fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir (74). Koroner mikrovasküler endotelial inflamasyon sonucunda mikrovasküler alanda asetilkolin miktarında azalma meydana gelir. Bu azalama da vazodilatör yanıtın azalmasına dolaylı olarak da diyastolik fonksiyon kaybına neden olmaktadır (76).



NO: Nitrik Oksit
cGMP: Siklik guanozin monofosfat

Şekil 4: HFpEF patofizyolojisinde geleneksel ve geliştirilen modeller (74)

HFpEF’de gözlenen egzersiz intoleransından sorumlu tutulan faktörler ise sol atriyum ve pulmoner venöz basınç artışı ya da bozulmuş kardiyak çıkış bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (77; 78).

2.2.5. Klinik Özellikler

HFpEF klinik semptom ve belirtileri HFrEF ile benzerdir (79). Tüm hasta gruplarında egzersiz kapasitesinde azalma ve yaşamsal aktiviteleri gerçekleştirmede zorluk dikkati çekmektedir. Dispne (efor dispnesi, paroksizmal noktürnal dispne, ortopne vb.), pulmoner konjesyon (akciğerde raller), sistemik konjesyon (asit, pretibial ödem, plevral efüzyon vb.) başlıca görülen semptom ve bulgulardır (80). Hipervolemi, semptomların birçoğuna sebep olmaktadır. Bu yüzden hastalıkla baş edebilme sürecinde volüm azaltıcı tedavi modaliteleri (diüretik tedavi, ultrafiltrasyon (UF) amaçlı hemodiyaliz (HD)) kullanılması sıklıkla gerekmektedir. Hastalara altta yatan hastalık ve klinik durumların semptom ve belirtileri de eşlik edebilir. Örneğin diyabeti olan bir hastada diyabetik ketoasidoz ya da nonketotik hiperosmolar komaya bağlı semptom ve bulguların gelişimi, HS vakasında ateş, organomegali görülmesi gibi.

HFpEF akut dekompanze veya kronik olarak izlenebilmektedir. Kronik HFpEF geri dönüşümsüz olan semptom ve bulgular ile seyrederken, akut dekompanze tablo genelde altta yatan sekonder bir faktör (enfeksiyonlar, inflamatuvar patolojiler, aritmiler vb.) nedeniyle başlatılan fizyopatolojik sürecin oluşturduğu klinik tablo ile seyreder (65).

2.2.6. Laboratuvar ve Radyoloji Bulguları

Plazma N-terminal prohormon brain natriüretik peptid (NT-proBNP) ve brain natriüretik peptid (BNP) düzey ölçümü tanı koymak veya tanıyı doğrulamak açısından önemlidir. Hem HFpEF hem de HFrEF hastalarında BNP ve NT-proBNP değerleri yüksek seyretmekle birlikte HFrEF olan hastalarda değerler daha yüksek seviyelere çıkmaktadır (65). Ancak ikisi arasında ayırım yapılabilecek kesin bir sınır değeri yoktur (81; 82). Kalp yetmezliği tanısı için BNP >35 pg/mL veya NT-proBNP >125 pg/mL değerleri bazı kaynaklarda belirlenmiştir. Akut kalp yetmezliği durumunda bu değerler BNP >100 pg/mL veya NT-proBNP >300 pg/mL olarak bildirilmektedir (83). Ayrıca bu değerler kardiyovasküler olayların gelişimi için bağımsız prediktif göstergesi olarak dikkat çekmektedir (82).

BNP ve NT-proBNP değerlerindeki yükseklik HFpEF tanısı açısından değerlidir fakat bu değerlerin dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Kronik böbrek hastaları gibi vücut sıvısının artabileceği durumlarda bu değerlerin yüksek seyretmesi nedeni ile HFpEF tanısını desteklemek için diğer klinik kanıtların eşlik etmesi gerekmektedir. Şunu da belirtmek gerekir ki normal değerlerin saptanması tanıyı her zaman dışlatmaz (84).

EKO tanının konulabilmesi için önemli bir görüntüleme yöntemidir. EKO'da sol ventrikül hacminin korunmuş ve LVEF \geq %50 olduğunun gösterilmesi tanı için en önemli parametredir. Sol ventrikül kas kitlesinde konsantrik artış sıklıkla izlenen bir bulgudur (63; 85). Sol atriyumda genişleme ve eğer pulmoner hipertansiyon mevcut ise sağ ventrikül ve sağ atriyuma ait genişleme de izlenebilir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için en etkili yöntem doku Doppler EKO'dur (86; 87).

Posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) değerlendirildiği zaman kardiyotorasik oran (KTO) normalde % 50 ve altındadır. HFpEF hastalarında ise KTO genelde % 50 üzerinde olarak saptanmaktadır. Ayrıca bu hastalarda volüm yüküne bağlı olarak pulmoner venöz konjesyon, interstisyel (santral interstisyel akciğer işaretlerinde artma) ve pulmoner ödem gözlenebilir. Kostofrenik sinüslerde küntleşme bulgusuna yol açabilen plevral efüzyonda izlenebilecek patolojilerden birisidir.

Kardiyak kataterizasyon HFpEF tanısı konulması veya tanısının dışlanması için bakılacak olan parametrelerde altın standart klinik yöntem olarak bilinmesine rağmen klinik ve EKO bulguları eşliğinde noninvaziv olarak tanı koyabilme imkanının olması kullanımını kısıtlamaktadır.

2.2.7. Tanı

HFpEF tanısı konulabilmesi için bazı kriterlerin bulunması gereklidir. European Society of Cardiology (ESC)' nin 2016 kalp yetmezliği kriterlerine göre HFpEF tanısı için şu kriterlerin olması gerekmektedir (3):

- Kalp yetmezliği semptom ve bulgularının olması,
- LVEF \geq %50 olması,
- Artmış natriüretik peptid seviyelerinin bulunması (BNP >35 pg/ml veya NT-proBNP >125 pg/ml)
- Ek kriterlerden en az birinin olması
 - a) Altta yatan yapısal kalp hastalığı bulunması (sol ventrikül hipertrofisi (left ventricular mass index (LVMI) erkeklerde \geq 115 g/m² ve kadınlarda \geq 95 g/m²), sol atriyal genişleme (left atrial volume index (LAVI) >34 ml/m²)
 - b) Diyastolik disfonksiyon saptanması (yapılan EKO ile saptanan)

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanılara bakılacak olursa öncelikle kalp ve yapıları ile ilgili olanlar akla gelmektedir. En başta düşünülmesi gereken tanılar HFrEF ve HFmrEF'den oluşan kalp yetmezliğinin diğer iki tipidir. Kardiyomyopatiler (hipertrofik, restriktif, non compaction kardiyomyopati), kapak hastalıkları (ciddi darlık veya yetmezlikler), konstrüktif perikardit gibi perikard hastalıkları, sağ kalp ile ilgili hastalıklar (aritmojenik sağ ventrikül displazisi, sağ ventrikül miyokard infaktüsü, pulmoner hipertansiyon), atriyal miksoma ve büyük damarları ilgilendiren obstrüktif lezyonlar (pulmoner ven stenozu vb.) başlıca ayırımı yapılması gereken diğer patolojiler olarak sıralanabilmektedir.

Akut kalp yetmezliği ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar arasında pulmoner emboli, pnömotoraks, plevral efüzyon, kardiyak tamponad, sepsis ve septik şok, tirotoksikoz da bulunmaktadır.

2.2.9. Tedavi

HFpEF hastalarında yapılan klinik çalışmaların sonucunda mortaliteyi azaltan herhangi bir spesifik farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yöntemi gösterilememiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar az sayıda vaka içeren hasta gruplarında yapılmıştır. Yayınlanan kılavuz ve yapılan çalışmalar şunu göstermektedir ki HFpEF tedavisinde en etkili yöntemler volüm yükü ve konjesyonu çözmek için diüretik tedavi ve altta yatan nedeninin tedavisidir (6).

Diüretik tedavi HFpEF hastalarında aşırı hacim yükünü azaltmak için kullanılmaktadır. Diüretik tedavisi ile hastaneye yatışlarda anlamlı azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (88).

Etkili kan basıncı kontrolü yeni gelişen kalp yetmezliğini azaltma konusunda etkili görülmektedir (89). Antihipertansif ilaç seçimi yaparken kişisel komorbidite ve durumlara göre tercih yapılması tavsiye edilmektedir. ALLHAT çalışmasında klortalidon ile amlodipin, lisinopril ve doksazosin karşılaştırılmış ve yeni gelişen HFpEF'yi klortalidon diğerlerinden farklı olarak azaltmış olarak bulunmuştur (90). Ancak şu durum iyi bilinmelidir ki bu HFpEF tedavisinde etkili olduğunu değil gelişmesini engellediğini göstermektedir.

Böbrek fonksiyon testleri ve potasyum düzeyi yakından takip edilebilecek olan hastalara spironolakton tedavisi önerilmektedir. TOPCAT çalışmasında spironolakton ile plasebo kıyaslanmış, spironolakton kolunda kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatışlar

azalmış bulunmakla birlikte, mortalite ve toplam hastanede kalış süresi her iki grupta eşit bulunmuştur (91).

HFpEF tedavisinde beta blokör tedavisi, kullanımı için ekstra bir endikasyon (miyokard infarktüsü, anjina, atriyal fibrilasyon vb.) olmadıkça önerilmemektedir. Yapılan bir metaanalizde onbir tane randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş ve beta blokör kullanımının yararlı olduğuna dair kanıta ulaşılamamıştır (92).

Kalsiyum kanal blokajı yapan ilaçlar HFpEF seyriindeki hipertansiyon tedavisinde kullanılabilir fakat genellikle şiddetli hipertansiyonu olanlarda üçüncü veya dördüncü sırada tercih edilecek ajan olabilir (93).

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ya da anjiotensin 2 reseptör blokörlerinin (ARB) kullanılması ile birlikte genel mortalite ve morbidite azalması açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir (94; 95).

2.2.10. Prognoz

HFpEF hastalarının prognozunu HFrEF'lerin prognozu kadar iyi tanımlayan çalışmalar henüz mevcut değildir. Hastanede yatan hastalar üzerinden yapılan çalışmalarda her iki hasta grubunda benzer sonuçlar olduğu gösterilmiştir (96; 97). Toplumda yapılan bir geniş çaplı bir çalışmada ise HFpEF hastalarında mortalite HFeEF hastalara oranla daha düşük izlenmiştir (98).

Çeşitli çalışmalarda bazı bağımsız mortalite belirteçleri gösterilmiştir. İleri yaş, erkek cinsiyet, yüksek natriüretik peptid düzeyleri, EKO'da gösterilmiş olan yüksek derecede diyastolik fonksiyon bozukluğu, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül disfonksiyonu, diyabet, periferik arter hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu bu belirteçler arasında yer almaktadır (99; 100; 101).

HFrEF hastalar ile kıyaslandığı zaman kardiyovasküler sebepli olmayan ölümler HFpEF hastalarında daha fazla oranda görülmektedir.

3. MATERYAL METOD

3.1. Hasta Seçimi

Hastalar, Ocak 2013- Eylül 2018 arasında Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar arasından seçilmiştir. Toplamda, 3090 hasta dosyası taranmış olup, 18 yaş altında, gebe veya < 3 gün yatışlı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kemik iliği aspirasyon veya biyopsisi ile gösterilmiş hemofagositozu olan HLH-2004 tanı kriterlerine (43) göre tanı koyulan ve H-Score (47) 169 ve üzerinde olan hastalar istatistiksel olarak incelenmişlerdir. HFpEF hastaları ESC 2016 tanı kriterlerine (3) göre belirlenmiştir. Hastaların geriye dönük olan klinik izlemlerinden kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, diyabeti, kontrol edilemeyen hipertansiyonu, serebrovasküler olay öyküsü, anjina, periferik arter öyküsü ya da öncesinde herhangi bir nedenli revaskülarizasyon öyküsü olanlar çalışma dışında bırakıldı. Hemofagositik sendrom tanısı alan ve H-Score 169 ve üzerinde olan 63 hastanın yapılan değerlendirilmeler sonucunda 39'unda eşlik eden HFpEF saptanmıştır. HFpEF hasta grubu, öncesinde kalp hastalığı olmayan ve hastanede yatışı sırasında yeni gelişen kalp yetmezliği semptom ve bulguları (akciğer ödemi ve/veya hipervolemi) olan ve konvansiyonel ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalardan oluşmaktadır. Toplam 39 hasta üzerinden analizler yapılmıştır.

3.2. Veri Kaynakları

Hastaların verileri toplandı ve uzman kardiyolog, hematolog, patolog ve iç hastalıkları yoğun bakım uzmanı tarafınca değerlendirildi. Sonrasında istatistiksel olarak analizler yapıldı. Toplanan biyokimyasal, hematolojik, patolojik, kardiyolojik ve radyolojik incelemelerin hepsi aynı laboratuvarlara ait olan incelemeleri içermekteydi. EÜTF hastanesi bünyesinde olan biyokimya laboratuvarı, hematoloji laboratuvarı, patoloji laboratuvarı, radyoloji laboratuvarı görüntüleri ve kardiyoloji anabilim dalı tarafınca yapılan EKO verileri kullanıldı. Hastaların olgu numarası, hastane protokolü, cinsiyet, yatış süresi, eşlik eden komorbiditeleri, aldığı tedaviler, exitus durumları ile eritrosit sayımı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, hemoglobin düzeyi (Hb), hematokrit düzeyi, ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil lenfosit oranı (NLO), monosit lenfosit oranı (MLO), plazma sodyum düzeyi (Na), NT-proBNP, serum kreatinin, albümin, AST, ALT, LDH değerleri gibi laboratuvar verileri kaydedildi. Hastaların KTO'ları, EÜTF hastane bilgi sistemi üzerindeki radyolojik görüntülemelerde yer alan PAAG üzerinden hesaplanmıştır. Hastaların laboratuvar verileri tanı anındaki giriş ve tedavi sonucundaki çıkış değerleri adı altında iki sütun (her bir veriden iki adet olacak şekilde) altında toplandı. Giriş ve çıkış anındaki veri değerlerinde olan değişimler Δ (delta) (Örneğin; KTO'daki zamanla değişim Δ KTO, NT-proBNP' de olan değişim Δ NT-proBNP vb.) olarak belirtildi. Δ değeri tedavi sonrasındaki değerden tanı anındaki değer çıkarılarak elde edildi. EKO verileri American Society of Echocardiography tarafınca önerilen rutin transtorasik EKO yapılarak elde edilmiştir (102).

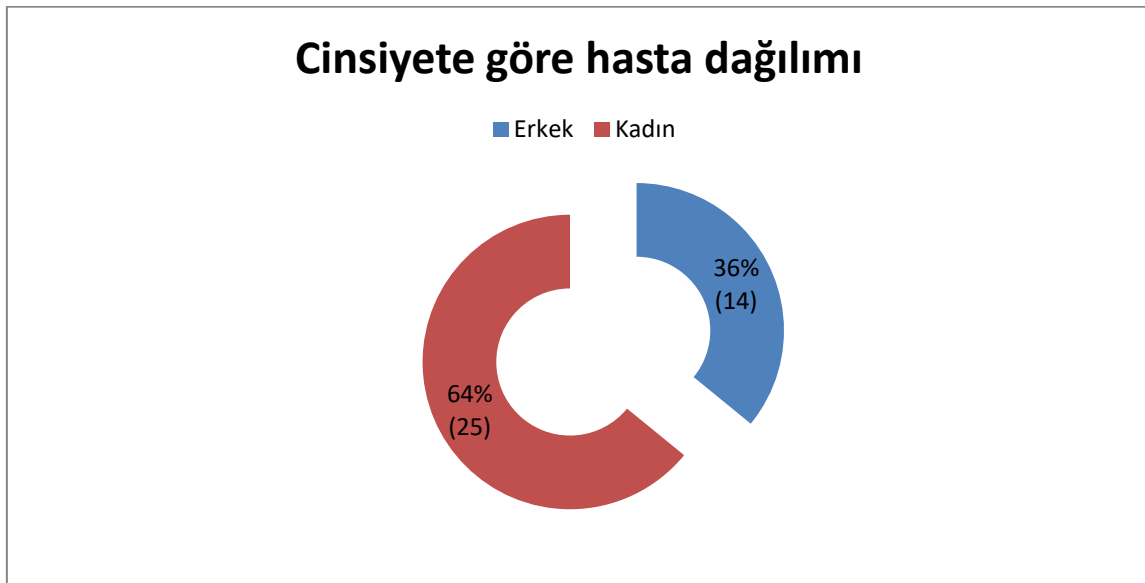
3.3. İstatiksel Analiz Yöntemleri

Toplanılan verilerin istatiksel analizi IBM SPSS Statistics 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler frekans, yüzde şeklinde, sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), minimum ve maksimum şeklinde gösterilmiştir. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile analiz edilirken nümerik değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Mortalite prediktörleri belirlendi ve mortalite prediktörleri arasında Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Araştırma protokolümüz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18-10T/26 karar numarası ile 03.10.2018 tarihinde onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuzu, EÜTF Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2013- Eylül 2018 arasında yatan 3090 hastanın geriye dönük dosya taramaları yapılarak, aynı anda HS ve HFpEF tanısı olan 39 hasta oluşturmaktadır. Toplam 39 hasta üzerinden analizler yapılmıştır. İncelenen 39 hastanın %36'sı (14 hasta) erkek, %64'ü (25 hasta) kadın olarak saptandı (Şekil 5).



Şekil 5: Cinsiyete göre hastaların dağılımı

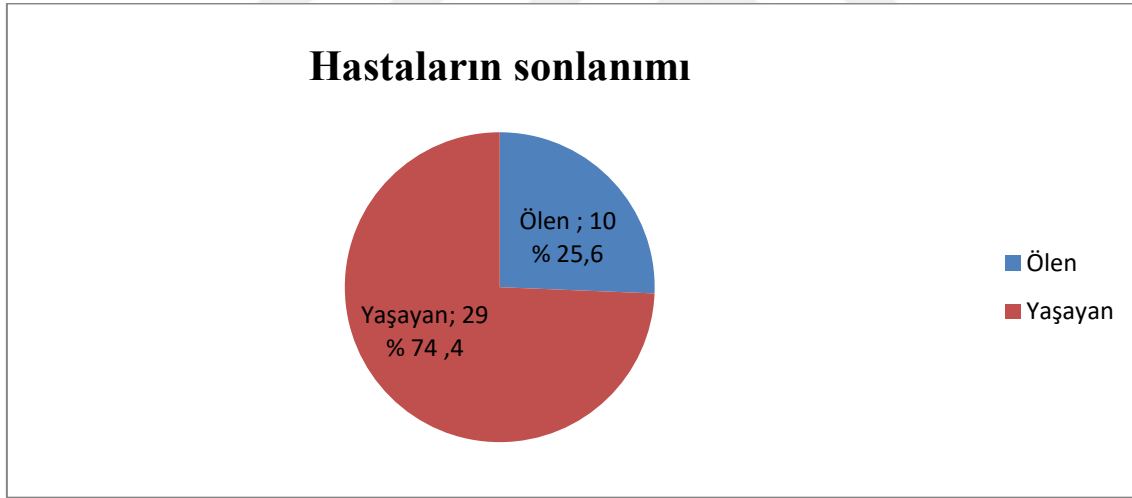
Yaşın baz alınarak yapıldığı incelemede tüm hasta grubunda yaş ortalaması 42.4 ± 13.0 yıl, ölen grupta 42.6 ± 11.5 yıl, yaşayan grupta ise 42.3 ± 13.7 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta sonlanımına yaşın etkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
Yaş (yıl)	42.6 ± 11.5	42.3 ± 13.7	42.4 ± 13.0	AD

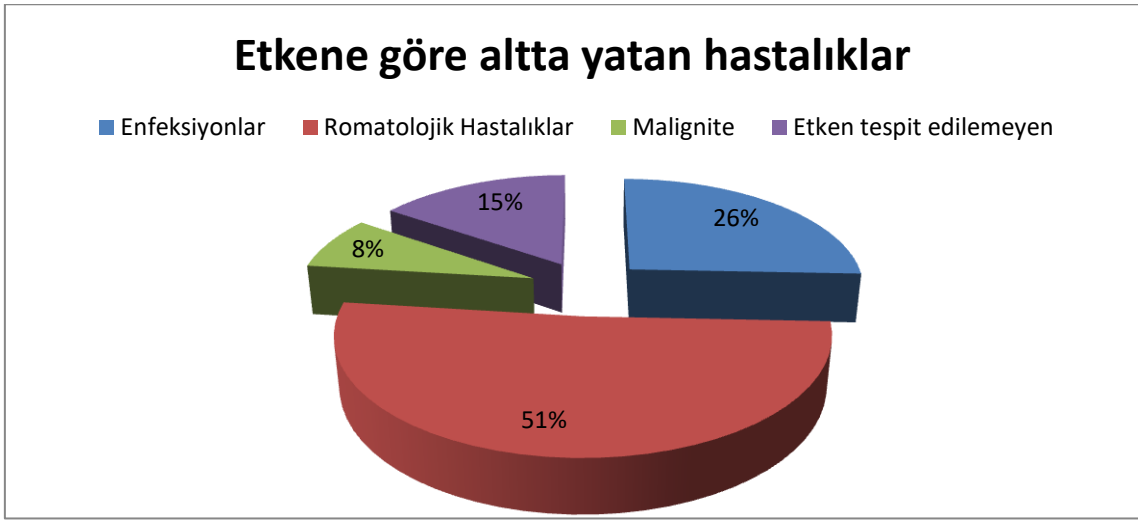
AD: anlamlı değil, SS: Standart sapma

Yapılan mortalite analizinde 29 (% 74,4) hastanın tedaviye yanıt verdiği, 10 (%25,6) hastanın da öldüğü saptandı (Şekil 6). Ortalama yoğun bakımda kalış süresi yaşayan grupta ortalama 12.1 ± 6.7 gün iken, ölen grupta ise 13.6 ± 7.2 gün olarak tespit edildi.



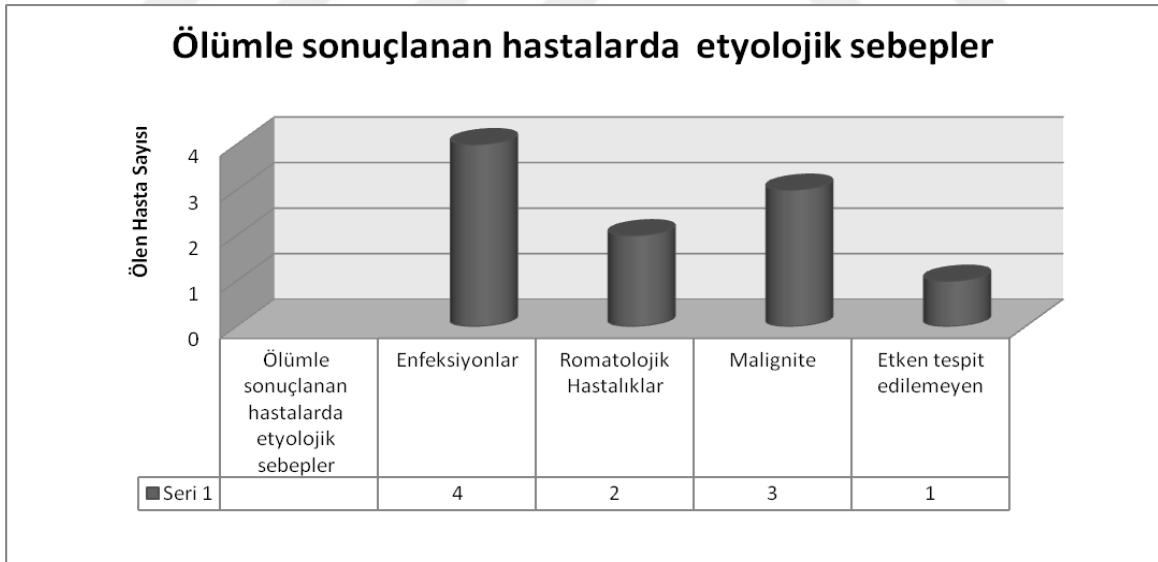
Şekil 6: Mortalite analizine göre hastaların sonlanımı

Hastalıkların altta yatan sebeplerine bakılarak değerlendirildiğinde HS etyolojisi 10 (%26) hastada enfeksiyon, 20 (%51) hastada romatolojik hastalıklar, 3 (%8) hastada malignite olarak tesbit edildi. Hastaların 6 'sında (% 15) ise sebep bulunamadı. (Şekil 7).



Şekil 7: HS'ye sebep olan hastalıkların etyolojik sebepleri

Ölümlerin etyolojik sebeplere bağlı olarak dağılımının incelenmesi sonucunda 4' ü (% 40) enfeksiyon hastalıkları, 2'si (% 20) romatolojik hastalıklar, 1'i (% 10) sebebi bulunamayanlardan oluşuyordu. Malignite zemininde gelişen HS ve HFpEF hastalarının ise tamamı kaybedilmişti (Şekil 8).



Şekil 8: Meydana gelen ölümlerin altta yatan hastalık sebeplerine göre ayrımı

Hastaların tanı anında hesaplanmış olan H-Score ortalaması 233.6 ± 35.3 puan olurken, yaşayan grupta bu 232.0 ± 31.1 puan, ölen grupta ise 238.4 ± 47.2 puan olarak bulunmuştur

(Tablo 7). Ölen grupta H-Score ortalaması daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir.

Tablo 7: Hastaların tanı anındaki H-Score ortalamasına göre ayrımı

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
H-Score	238.4±47.2	232.0±31.1	233.6±35.3	AD

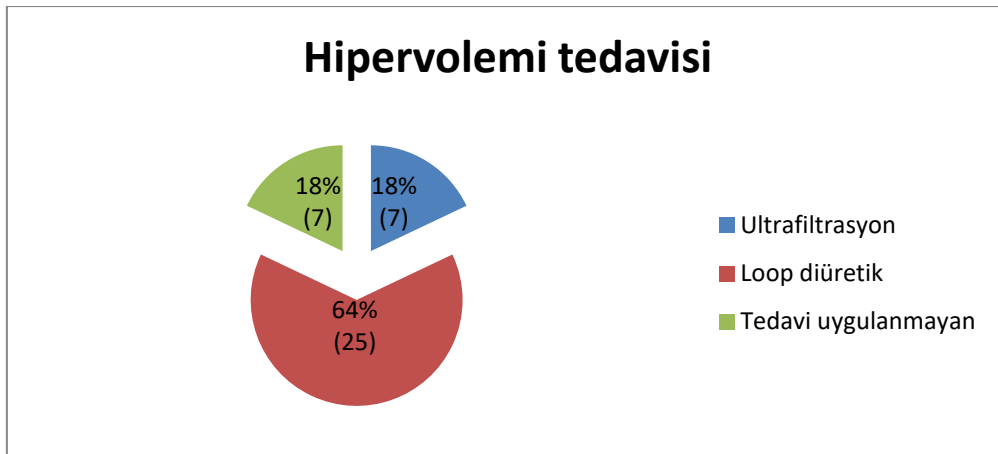
AD: Anlamlı değil SS: Standart sapma

Hipervolemi tedavisi amaçlı hastaların %18'ine (7 hasta) UF amaçlı HD, %64'üne (25 hasta) de loop diüretik uygulandığı izlendi (Şekil 9). Hastalardan bu iki tedavi yöntemi ile ortalama 11.7±7.3 litre sıvı atılımı sağlandı. Yaşayan grupta ortalama 11.6±7.4 litre iken ölen grupta 12.6±7.8 litre olarak saptandı (Tablo 8). Her ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8: Uygulanan hipervolemi tedavisi (UF ya da loop diüretik) ile atılan sıvı miktarı

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
Atılan sıvı (litre)	12.6±7.8	11.6±7.4	11.7±7.3	AD

AD: anlamlı değil, SS: Standart sapma



Şekil 9: Hipervolemi tedavisi amaçlı uygulanan tedavi modalitelerine göre ayırım

Hastaların tanı anında bakılan ortalama sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncına (DKB) göre yapılan mortalite analizinde ölen grupta ortalama SKB 95.0±23.2 mmHg, ortalama DKB 57.0±11.2 mmHg, yaşayan grupta ise ortalama SKB 97.9±14.7 mmHg, ortalama DKB 58.5±11.9 mmHg olarak elde edilmiştir (Tablo 9). Ölen grupta başlangıçta ortalama SKB ve DKB değerleri daha düşük olarak bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Tablo 9: Hastaların tanı anındaki ortalama SKB-DKB değerlerine göre mortalite analizi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
SKB (mmHg)	95.0±23.2	97.9±14.7	97.6±15.4	AD
DKB (mmHg)	57.0±11.2	58.5±11.9	58.3±11.6	AD

AD: anlamlı değil, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SS: Standart sapma

HS ile ilgili ilk semptom ve tedaviye başlama arasında geçen süre her iki grupta incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendiği görüldü. Ölen grupta bu süre 25.3±9.8 gün olarak bulunurken yaşayan grupta 11.6±8.8 gün, toplamda ise 15.3±10.8 gün olarak bulundu. P değeri 0.001 olarak izlendi (Tablo 10). Bu sonuç bize hastalarda hızlı tanı ve sonrasında başlanılan etkin tedavi ile hasta yönetiminde sağ kalımın artırabileceği hakkında önemli bir bilgi vermektedir. Yani bu hasta grubunda mortaliteyi önlemek istiyorsak öncelikle tanıyı düşünmeli ve hızlıca etkin olacak tedaviyi başlamalıyız.

Tablo 10: S-T süresinin hasta sonlanımına etkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
S-T süresi (gün)	25.3±9.8	11.6±8.8	15.3±10.8	=0.001

S-T süresi: Hemofagositik sendrom ile ilgili ilk semptom ve tedaviye başlama arasında geçen süre
SS: Standart sapma

Hastalardaki ferritin değerlerine bakılacak olunursa tanı anında bakılan ortalama ferritin düzeyi 18.4±34.4 ($\times 10^3$) mcg/L, çıkış düzeyi ise 18.3±64.2 ($\times 10^3$) mcg/L olarak saptanmıştır. Giriş değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken

çıkış değerlerinde ise anlamlı fark saptanmıştır. Yaşayan grupta ferritin çıkış değeri ortalama 1.8 ± 2.2 ($\times 10^3$) mcg/L iken kaybedilen hastaların olduğu grupta ortalama 109.1 ± 146.2 ($\times 10^3$) mcg/L gibi yüksek değerler bulunmuştur ($p=0.047$) (Tablo 11). Çıkış ferritin düzeylerine göre hastalar hakkında prognoz açısından yorum yapılacak olunursa ferritin yüksekliği ölümün habercisi olarak dikkat çekmektedir. Düşük olması ise yaşam ile bağdaşmaktadır.

Tablo 11: Ferritin düzeyine göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
Ferritin ($\times 10^3$ mcg/L)	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
1	41.1±61.7	11.7±17.8	18.4±34.4	AD
2	109.1±146.2	1.8±2.2	18.3±64.2	=0.047

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

NT-proBNP değerleri de aynı şekilde çıkış değerleri açısından anlamlı fark oluşturmuştur. Yaşayan ve ölen grupta değerler sırasıyla 3.3 ± 5.9 ($\times 10^3$) ng/L ve 43.1 ± 35.6 ($\times 10^3$) ng/L olarak bulunmuştur ve $p=0.023$ şeklinde sonuçlanmıştır (Tablo 12). Çıkışta bakılan NT-proBNP değerleri azaldıkça hastaların sağ kalımı artmaktadır.

Tablo 12: NT-proBNP düzeyine göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
NT-proBNP ($\times 10^3$ ng/L)	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
1	15.2±23.0	11.5±17.5	12.07±17.7	AD
2	43.1±35.6	3.3±5.9	9.2±19.3	=0.023

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

Serum albümin düzeylerindeki değişimler incelendiğinde çıkış değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Ölen hastaların oluşturduğu grupta ortalama albümin düzeyi 2.7 ± 0.6 g/dl, yaşayan grupta ise 3.2 ± 0.5 g/dl olarak bulunmuştur ($p=0.035$) (Tablo 13). Negatif akut faz belirteci olan albümin, hastalarda düşük seviyede seyretmesi durumunda ölümün habercisi olarak dikkati çekmektedir.

Tablo 13: Albümin düzeyine göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
Albümin (g/dl)	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
1	2.9±0.9	2.8±0.4	2.8±0.6	AD
2	2.7±0.6	3.2±0.5	3.1±0.6	=0.035

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

CRP düzeylerine göre yapılan analiz sonuçlarında hastalarda bakılan çıkış değerlerinde anlamlı sonuç elde edilmiştir. Yaşayan grupta bakılan değer ortalama 2.3 ± 3.7 mg/dl şeklinde sonuçlanırken ölen grupta ortalama 9.8 ± 7.7 mg/dl sonuçlanmıştır ($p=0.005$) (Tablo 14). CRP geleneksel olarak bakılan bir inflamasyon belirteçidir. Bizim hasta grubumuzda da düzeylerin fazla olması ölüm, düşük seyretmesi ise sağ kalım ile ilişkili olarak prognoz belirteci olarak bulunmuştur.

Tablo 14: CRP düzeyine göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
CRP (mg/dl)	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
1	8.4±10.4	12.7±9.9	11.6±10.1	AD
2	9.8±7.7	2.3±3.7	4.1±5.8	=0.005

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

LDH düzeyleri incelenmesinde çıkış değerlerinin ortalaması 0.5 ± 0.8 ($\times 10^3$) U/L olarak bulunmuş, grupların ayrıntılı incelenmesinde ise ölen ve yaşayan grupta ise sırasıyla ortalama 1.4 ± 1.4 ($\times 10^3$) U/L, 0.3 ± 0.1 ($\times 10^3$) U/L olarak bulunmuştur. P değeri <0.001 şeklinde saptanmıştır (Tablo 15). Çıkışta LDH seviyesi düşük olan hastalarda sağkalımın yüksek olması dikkat çekmektedir.

Tablo 15: LDH düzeyine göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
LDH ($\times 10^3$ U/L)	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
1	2.6±3.1	0.9±1.2	1.3±2.0	AD
2	1.4±1.4	0.3±0.1	0.5±0.8	<0.001

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

Trombosit sayılarına göre yapılan değerlendirmede çıkış değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve ölen hastalarda trombosit sayı ortalamasının düşük saptandığı izlenmiştir. Değerlere bakılacak olunursa, yaşayan grupta ortalama 211.7 ± 113.4 ($\times 10^3$) / μl iken ölen grupta ise ortalama 53.0 ± 43.2 ($\times 10^3$) / μl olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Tüm grupta ise bu değer ortalama 168.8 ± 121.9 ($\times 10^3$) / μl şeklinde sonuçlanmıştır (Tablo 16). Yani hasta tedavisi sonucunda trombosit sayısı artması yaşamın, tam tersine azalması ise ölümün bir habercisidir.

Tablo 16: Trombosit sayısına göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
Trombosit ($\times 10^3$ /μl)	Ortalama\pm SS	Ortalama\pm SS	Ortalama\pm SS	
1	97.7 \pm 76.0	135.4 \pm 144.9	125.7 \pm 130.9	AD
2	53.0 \pm 43.2	211.7 \pm 113.4	168.8 \pm 121.9	<0.001

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

Lenfosit sayılarından yapılan değerlendirme sonuçlarında çıkışta bakılan sayılar yaşayan ve ölen grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık içermektedir. Sırasıyla sayısal olarak sonuçlar yaşayan grupta ortalama 1.6 ± 1.0 ($\times 10^3$) / μl bulunurken, kaybedilen hasta popülasyonunda ortalama 0.8 ± 0.7 ($\times 10^3$) / μl bulunmuştur ($p=0.010$) (Tablo 17). Lenfosit sayısının düşük olması kötü prognozu göstermektedir.

Tablo 17: Lenfosit sayısına göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
Lenfosit ($\times 10^3$ /μl)	Ortalama\pm SS	Ortalama\pm SS	Ortalama\pm SS	
1	1.3 \pm 1.1	1.0 \pm 0.7	1.1 \pm 0.87	AD
2	0.8 \pm 0.7	1.6 \pm 1.0	1.4 \pm 1.0	=0.010

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

NLO düzeylerindeki değişimler incelendiğinde çıkış değerlerinde ölen hastaların oluşturduğu grupta ortalama NLO 15.8 ± 17.9 , yaşayan grupta ise 3.3 ± 1.8 olarak bulunmuştur (Tablo 18). Klasik inflamasyon belirteçleri dışında olan bu yeni oranın takibi ile prognoz

hakkında yorum yapabilme imkanı doğmaktadır. NLO'nun çıkış değerlerinde düşük bulunması artmış sağ kalım ile ilişkiliyken yüksek olması ise ölümün bir göstergesidir.

Tablo 18: NLO düzeylerine göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
NLO	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
1	4.8±4.5	14.9±25.8	12.5±23.0	AD
2	15.8±17.9	3.3±1.8	6.0±9.7	

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

MPV' nin incelenmesi ile elde edilen sonuçlarda diğerlerinin aksine hem tanı anında bakılan hem de çıkışta bakılan değerler arasındaki fark anlamlı olarak saptanmıştır. Tanı anında yaşayan hasta popülasyonunda ortalama 12.0±1.0 fl, ölen grupta ise ortalama 10.5±1.9 fl, çıkışta ise ortalama olarak sırasıyla 10.6±08 fl ve 11.5±1.0 fl değerleri saptanmıştır. P değerleri ise tanı anındaki değerlerde p=0.035, çıkışta ise p=0.027 olarak bulunmuştur (Tablo 19). NLO gibi yeni bir gösterge olan MPV de prognozu göstermede bize yol gösterici olmaktadır. Hastaların tedavisi sonrasında MPV yüksekliği ölümün göstergesi iken düşüklüğü yaşam ile koreledir.

Tablo 19: MPV değerlerine göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
MPV (fl)	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
1	10.5±1.9	12.0±1.0	11.7±1.4	=0.035
2	11.5±1.0	10.6±08	10.8±0.9	=0.027

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

MLO düzeyleri incelendiğinde çıkış değerlerinde ölen hastaların oluşturduğu grupta ortalama 1.0±0.9, yaşayan grupta ise 0.4±0.2 olarak bulunmuştur (Tablo 20). MLO artışı da ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Fakat istatistiksel anlamlı p değeri elde edilememiştir.

Tablo 20: MLO düzeylerine göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
MLO	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
1	0.4±0.4	0.6±0.8	0.6±0.7	AD
2	1.0±0.9	0.4±0.2	0.5±0.5	

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

Hastaların tanı anında ve hasta sonlanımında (tedavi sonrası yaşayan ya da ölü) bakılan KTO verilerine bakılacak olunursa, yaşayan ve ölen hasta gruplarında sırasıyla tanı anında ortalama %56.8±7.2 ve %54.4±7.8, tedavi sonucunda ortalama %49.5±5.7 ve %58.4±9.4 sonuçları elde edilmiştir. Tanı anındaki değerlerde p değeri anlamlı sonuçlanmaz iken, tedavi sonucundaki p=0.026 olarak sonuçlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 21). Tedavi sonucunda bakılan KTO değerine göre mortalite analizi yapılabilmekte olup, KTO değerinin yüksek olması artmış ölüm oranını yansıtmaktadır.

Tablo 21: KTO düzeylerine göre mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)	Yaşayan (n= 29)	Toplam (n=39)	p değeri
KTO (%)	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
1	54.4±7.8	56.8±7.2	56.2±7.4	AD
2	58.4±9.4	49.5±5.7	51.8±7.7	=0.026

1: Tanı anındaki değer, 2: Hastalık sonlanımındaki (ölüm-başarılı tedavi) değer, AD: anlamlı değil
SS: Standart sapma

Özet olarak bakarsak hastaların tanı anında bakılan lenfosit sayısı, trombosit sayısı, LDH, KTO, NLO, MLO, CRP, albümin, ferritin, NT-proBNP seviyeleri ile mortalite arasında yapılan analizler sonucunda istatistiksel anlamlı bağlantı bulunamadı. Tanı anında bakılan MPV seviyesinde ise istatistiksel olarak mortalite ile ilişki olduğu gösterildi. Tanı anında MPV'si düşük saptanan hastalarda mortalite daha yüksek bulundu. HS ile ilgili ilk semptom ve tedaviye başlama arasında geçen süre arttıkça mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da bize tanıyı düşünmenin ve de hızlıca tanı elde edip etkin tedaviye başlamanın en önemli prognostik faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Hastaların hastalık sonlanımında bakılan lenfosit sayısı, trombosit sayısı, LDH, KTO, CRP, albümin, ferritin, NT-proBNP

seviyeleri ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Bunların düzeyleri mortalite prediktörü olarak bize yol gösterici olmaktadır.

Hastalarda hastanede kaldıkları süre içerisinde bakılan tanı ve çıkış anındaki değerlerin değişimi Δ olarak belirtilmiştir. Δ negatif bir sayıyı gösteriyorsa zaman içerisinde bakılan parametrenin azaldığı, pozitif bir sayıyı gösteriyor ise arttığı anlamına gelmektedir. Bu veriler üzerinde yapılan tek değişkenli analizde Δ KTO, Δ NT-proBNP, Δ Lenfosit, Δ NLR, Δ MPV, Δ Trombosit, Δ CRP, Δ Albumin, Δ Ferritin sonuçları istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanarak mortalite belirleyicileri olarak tespit edilmiştir. Yani zaman içerisinde bu değerlerdeki değişimlerin izlenmesi ile elde edilen veriler ışığında hastalığın prognozu hakkında yorum yapılabilmektedir. Δ MLO ve Δ LDH sonuçlarında ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Δ NT-proBNP değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama -10.1 ± 15.0 ($\times 10^3$) ng/L, ortanca (minimum_maksimum) değeri -4.0 ($-58.1_1.0$) ($\times 10^3$) ng/L, ölen hastalarda ise ortalama 27.8 ± 24.9 ($\times 10^3$) ng/L, ortanca (minimum_maksimum) değeri 28.2 ($2.6_52.5$) olarak bulunmuştur ($p=0.007$) (Tablo 22). İzlemde NT-proBNP değerindeki artış mortalitede artma ile uyumlu bulunmuştur. Δ NT-proBNP değeri mortalite belirteci olarak prognoz göstergesi olarak kullanılabilir.

Tablo 22: NT-proBNP düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		p değeri
	Ortalama \pm SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama \pm SS	Medyan (Min_Maks)	
Δ NT-proBNP ($\times 10^3$ ng/L)	27.8 ± 24.9	28.2 ($2.6_52.5$)	-10.1 ± 15.0	-4.0 ($-58.1_1.0$)	$=0.007$

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Δ KTO değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama % -10.5 ± 3.2 , ortanca (minimum_maksimum) değeri % -10.1 ($-15.0_-4.0$), ölen hastalarda ise ortalama % 4.5 ± 5.2 , ortanca (minimum_maksimum) değeri % 4.0 ($-2.0_13.0$) olarak bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 23). İzlemde KTO değerindeki artış mortalitede artma ile uyumlu iken sağ kalan hasta popülasyonunda KTO değerinin azaldığı görülmüştür. Δ KTO değeri mortalite belirteci olarak prognoz göstergesi olarak kullanılabilir.

Tablo 23: KTO düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	p değeri
Δ KTO (%)	4.5±5.2	4.0 (-2.0_13.0)	-10.5±3.2	-10.1 (-15.0_-4.0)	<.001

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma, KTO: Kardiyotorasik oran

Δ Ferritin değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama $-12.5 \pm 18.3 \times 10^3$ mcg/L ortanca (minimum_maksimum) değeri $-3.4 (-58.2_1.2) \times 10^3$ mcg/L ölen hastalarda ise ortalama $74.4 \pm 100.1 \times 10^3$ mcg/L, ortanca (minimum_maksimum) değeri $42.1 (0.3_213.3) \times 10^3$ mcg/L olarak bulunmuştur (p=0.007) (Tablo 24). İzlemede ferritin değerindeki artış mortalitede artış ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo 24: Ferritin düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	p değeri
Δ Ferritin ($\times 10^3$ mcg/L)	74.4±100.1	42.1 (0.3_213.3)	-12.5±18.3	-3.4 (-58.2_1.2)	=0.020

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Δ LDH değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama $-0.6 \pm 1.4 \times 10^3$ U/L, ortanca (minimum_maksimum) değeri $-0.3 (-5.3_0.1) \times 10^3$ U/L, ölen hastalarda ise ortalama $-1.4 \pm 3.2 \times 10^3$ U/L, ortanca (minimum_maksimum) değeri $-2.0 (-7.5_2.8) \times 10^3$ U/L olarak bulunmuştur (Tablo 25). İzlemede LDH değeri hem yaşayan hem de ölen hasta grubunda azalmış olarak saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Tablo 25: LDH düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		p değeri
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	
Δ LDH (x10 ³ U/L)	-1.4±3.2	-2.0 (-7.5_2.8)	-0.6±1.4	-0.3 (-5.3_0.1)	AD

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Δ CRP değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama -10.4±9.2 mg/dl, ortanca (minimum_maksimum) değeri -6.8 (-30.0_0.02) mg/dl, ölen hastalarda ise ortalama 0.9±9.3 mg/dl, ortanca (minimum_maksimum) değeri 0.0 (-19.0_12.7) mg/dl olarak bulunmuştur (p=0.001) (Tablo 26). İzlemede CRP değerinde azalma olması yaşam ile bağlantılı bulunmuştur. İnflamasyonda klasik prognoz belirteci olarak kullanılan CRP bizim çalışmamızda da mortalite belirteci olarak bulunmuştur.

Tablo 26: CRP düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		p değeri
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	
Δ CRP (mg/dl)	0.9±9.3	0.0 (-19.0_12.7)	-10.4±9.2	-6.8 (-30.0_0.02)	=0.001

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Δ Albümin değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama 0.32±0.6 g/dl, ortanca (minimum_maksimum) değeri 0.4 (-0.9_1.7) g/dl, ölen hastalarda ise ortalama -0.18±0.6 g/dl, ortanca (minimum_maksimum) değeri -0.3 (-0.9_1.0) g/dl olarak bulunmuştur (p=0.026) (Tablo 27). İzlemede albümin değerindeki azalma mortalitede artma ile artış ise sağ kalımda artış ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo 27: Albümin düzeylerindeki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		p değeri
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	
Δ Albümin (g/dl)	-0.18±0.6	-0.3 (-0.9_1.0)	0.32±0.6	0.4 (-0.9_1.7)	=0.026

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Δ Lenfosit sayısı değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama $0.58 \pm 0.65 \times 10^3$ / μ l, ortanca (minimum_maksimum) değeri $0.53 (-0.5_2.7) \times 10^3$ / μ l, ölen hastalarda ise ortalama $0.9 \pm 1.0 \times 10^3$ / μ l, ortanca (minimum_maksimum) değeri $-0.8 (-2.9_0.7) \times 10^3$ / μ l olarak bulunmuştur (p=0.001) (Tablo 28). İzlemede lenfosit sayısında medyan değerinde artış olması artmış sağ kalımı göstermektedir.

Tablo 28: Lenfosit sayılarındaki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		p değeri
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	
Δ Lenfosit ($\times 10^3$ /μl)	0.9±1.0	-0.8 (-2.9_0.7)	0.58±0.65	0.53 (-0.5_2.7)	=0.001

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Δ Trombosit sayısı değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama $83.4 \pm 158.4 \times 10^3$ / μ l, ortanca (minimum_maksimum) değeri $68.05 (-494.0_366.0) \times 10^3$ / μ l, ölen hastalarda ise ortalama $-44.7 \pm 67.7 \times 10^3$ / μ l, ortanca (minimum_maksimum) değeri $-29.5 (-209.0_50.0) \times 10^3$ / μ l olarak bulunmuştur (p < 0.001) (Tablo 29). İzlemede trombosit sayısı değerinde artış gözlenmesi durumunda sağ kalımda artış da beraberinde gözlenmektedir. Ölen hastaların trombosit sayılarında ise izlemede azalma görülmüştür.

Tablo 29: Trombosit sayılarındaki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		p değeri
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	
Δ Trombosit (x10 ³ /μL)	-44.7±67.7	-29.5 (-209.0_50.0)	83.4±158.4	68.05 (-494.0_366.0)	< 0.001

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Δ NLO değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama -11.3±26.2, ortanca (minimum_maksimum) değeri -2.7 (-134.5_3.5), ölen hastalarda ise ortalama 13.8±17.5, ortanca (minimum_maksimum) değeri 4.6 (-0.8_50.3) olarak bulunmuştur (p <0.001) (Tablo 30). İzlemede NLO değerindeki artış mortaliteye artış olarak yansımıştır. Tam tersine azalma ise sağ kalımda artma ile ilişkili bulunmuştur. NLO izlemi de bu hasta grubunda kullanılabilen olan alışılagelmişin dışında bir prognoz belirteci olarak bulunmuştur.

Tablo 30: NLO değerlerindeki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		p değeri
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	
Δ NLO	13.8±17.5	4.6 (-0.8_50.3)	-11.3±26.2	-2.7 (-134.5_3.5)	< 0.001

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Δ MPV değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama -1.4±1.4, ortanca (minimum_maksimum) değeri -1.2 (-4.7_1.4), ölen hastalarda ise ortalama 0.5±1.5, ortanca (minimum_maksimum) değeri 0.8 (-2.8_1.8) olarak bulunmuştur (p=0.040) (Tablo 31). İzlemede MPV değerindeki artış mortalitede artma ile uyumlu bulunmuştur. Yaşayan hastalarda ise MPV değerlerinde izlemede azalma göze çarpmaktadır.

Tablo 31: MPV değerlerindeki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	p değeri
Δ MPV	0.5±1.5	0.8 (-2.8_1.8)	-1.4±1.4	-1.2 (-4.7_1.4)	=0.040

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Δ MLO değerleri incelendiğinde yaşayan hastalarda ortalama -0.2 ± 0.8 , ortanca (minimum_maksimum) değeri -0.1 ($-3.9_0.7$), ölen hastalarda ise ortalama 0.58 ± 1.0 , ortanca (minimum_maksimum) değeri 0.34 ($-0.6_2.5$) olarak bulunmuştur. Fakat p değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak sınırdadır saptanmamıştır (Tablo 32).

Tablo 32: MLO değerlerindeki değişim ile mortalite ilişkisi

	Ölen (n=10)		Yaşayan (n= 29)		
	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	Ortalama ± SS	Medyan (Min_Maks)	p değeri
Δ MLO	0.58 ± 1.0	0.34 ($-0.6_2.5$)	-0.2 ± 0.8	-0.1 ($-3.9_0.7$)	=0.052

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Yapılan korelasyon analizinde Δ NT-proBNP ile diğer değişkenler arasında kıyaslanma yapılmıştır (Tablo 33). Bu değerlendirme sonucunda Δ NT-proBNP ile Δ Ferritin, Δ CRP, Δ NLO, Δ MLO değerleri arasında pozitif doğrusal bir ilişki saptanırken, Δ Albümin ve Δ Trombosit değerleri arasında negatif doğrusal ilişki saptanmaktadır. Bu da bize geleneksel inflamasyon takip göstergelerinden (CRP, albümin vb.) olmayan Δ NT-proBNP ile de bu hastaların prognozu hakkında yorum yapabilme imkanı sunmaktadır.

Tablo 33: Δ NTproBNP ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları

Δ NTproBNP	Korelasyon katsayısı (R)	p
Δ Ferritin	0.587	0.027
Δ Albümin	- 0.520	0.022
Δ CRP	0.498	0.039
Δ Trombosit	- 0.488	0.047
Δ NLR	0.705	0.001
Δ MLR	0.478	0.038

Yapılan korelasyon analizinde Δ Albümin ile diğer değişkenler arasında kıyaslanma yapılmıştır (Tablo 34). Bu değerlendirme sonucunda Δ Albumin ile Δ NLO, Δ MPV, Δ Ferritin değerleri arasında negatif doğrusal bir ilişki saptanırken, Δ Trombosit değeri arasında pozitif doğrusal ilişki saptanmaktadır. NLO ve MPV değerlerinin takipte kullanılması inflamasyonu göstermede ferritin gibi yol gösterici olmaktadır.

Tablo 34: Δ Albümin ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları

Δ Albümin	Korelasyon katsayısı (R)	p değeri
Δ NLO	- 0.417	0.013
Δ MPV	- 0.334	0.046
Δ Ferritin	- 0.397	0.049
Δ Trombosit	0.341	0.039

Yapılan korelasyon analizinde Δ KTO ile diğer değişkenler arasında kıyaslanma yapılmıştır (Tablo 35). Bu değerlendirme sonucunda Δ KTO ile Δ NLO, Δ MPV, Δ MLO, Δ CRP değerleri arasında pozitif doğrusal bir ilişki saptanırken, Δ Trombosit değeri arasında negatif doğrusal ilişki saptanmaktadır.

Tablo 35: Δ KTO ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları

Δ KTO	Korelasyon katsayısı (R)	p değeri
Δ NLO	0.461	0.031
Δ MPV	0.561	0.004
Δ MLO	0.404	0.041
Δ Trombosit	- 0.651	0.001
Δ CRP	0.411	0.041

Yapılan korelasyon analizinde Δ NLO ile diğer değişkenler arasında kıyaslanma yapılmıştır (Tablo 36). Bu değerlendirme sonucunda Δ NLO ile Δ CRP ve Δ Ferritin değerleri arasında pozitif doğrusal bir ilişki saptanırken, Δ Trombosit değeri arasında negatif doğrusal ilişki saptanmaktadır. NLO değerlerinin inflamasyona bağlı hastalık izleminde prognozu gösterebilme açısından önemli bir izlem aracı olabileceği bilgisini vermektedir. Alışıl gelmiş bir parametre olmayan NLO'nun takipte kullanılması, rutin olarak bakılan prognozu öngören CRP ve ferritin düzeyleri gibi bize fayda sağlamaktadır.

Tablo 36: Δ NLO ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları

Δ NLO	Korelasyon katsayısı (R)	p değeri
Δ CRP	0.597	< 0.001
Δ Ferritin	0.592	0.002
Δ Trombosit	- 0.601	0.002

Yapılan korelasyon analizinde Δ Lenfosit ile diğer değişkenler arasında kıyaslanma yapılmıştır (Tablo 37). Bu değerlendirme sonucunda Δ Lenfosit ile Δ CRP ve Δ Ferritin değerleri arasında negatif doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 37: Δ Lenfosit ile diğerk değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları

Δ Lenfosit	Korelasyon katsayısı (R)	p değeri
Δ CRP	- 0.531	0.001
Δ Ferritin	- 0.507	0.010

5. TARTIŞMA

HS şiddetli sistemik inflamasyonun prototipi olan klinik bir durumdur. Klinik özellikleri birçok hastalıkla ortak bulgular içerdiği ve ayırt edici olan özelliği az olduğu için hastalar, çoğunlukla geç tanı almaktadır ve tedavi de geciktiği için kaybedilmektedir. Bu sendromun çoklu sistem bulguları içinde HFpEF gelişimi, aşırı inflamatuvar sitokin salınımına sekonder miyokard depresyonu, akut dönemde hasta mortalite ve morbiditesini doğrudan etkilemektedir. Çalışmamızda HFpEF ile sistemik şiddetli inflamasyon arasındaki etkileşimi ve hastaların seyrini öngörmek için kullanılabilir olan yeni belirteçleri göstermeyi amaçladık. HS tedavisindeki esas başarı ancak hızlıca düşünüp tanı koymak ve etkin tedaviyi hemen başlamakla yakalanmaktadır. HS tedavi şemalarından önce mutlak ölümcül bir hastalık olarak bilinmekteyken tedavi şemalarının geliştirilmesi ve yayınlanması ile birlikte ölüm oranları yarı yarıya azalmıştır (38).

HS seyrinde gelişen HFpEF tedavisinde ilk hedef, olabilecek en kısa sürede aşırı inflamasyonu baskılamak ve sitokin fırtınasını durdurmaktır. Bu sağlanamaz ise ölüm ne yazık ki kaçınılmaz olmaktadır. İlk semptomun ortaya çıkmasından etkili tedavi başlanmasına kadar olan süre ne kadar kısa olursa tedavi başarısı da yüksek olmakta ve hasta sağ kalımı bundan doğrudan etkilenecek artmaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada hastalarda etkili olan tedaviye kısa sürede başlandığı için mortalite literatüre göre düşük oranda bulunmuştur. Toplam 162 HS hastasının incelendiği bir çalışmada mortalite % 42 olarak saptanmıştır (46). Yine 62 hastanın retrospektif olarak analiz edildiği bir çalışmada mortalite % 66 olarak saptanmıştır (103). Çok merkez katılımlı 68 HS hastasının izlendiği çalışmada mortalite % 69 bulunmuştur (104). Bizim yaptığımız çalışmada ise mortalite % 25,6 olarak bulunmuş olup malignite hastaları çıkarılıp analiz edildiğinde ise mortalite % 19,4'e regrese olmuştur. Malignite hastalarında çalışmamızda mortalite % 100 olarak bulunmuştur. Malignite ilişkili HS'de prognozun kötü olduğu ve mortalitenin yüksek olduğu bilinmektedir (62).

HFpEF hastaları tüm kalp yetmezliği hastalarının neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Kalp yetmezliğinin klasik tedavileri ile prognoza anlamlı iyi yanıt alınamayan bu kalp

yetmezliği türünün tedavi edilebilmesi için patofizyolojisinin anlaşılması için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Kalp yetmezliği patofizyolojisinde yeni ilgi odağını HFpEF oluşturmaktadır. Düşünülen ve üzerinde yoğunlaşılacak yeni modelde altta yatan sistemik inflamasyon, bunun yol açtığı miyokard sertliğinde artışa ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olan kardiyak hücrel ve yapısal değişikliklerdir. Hayvan modellerinde ve insan çalışmalarında, aşırı miktarda üretilen proinflamatuvar sitokinler ve kardiyak disfonksiyon arasındaki etkileşim iyi kurulmuştur (5). Bu üretilen proinflamatuvar sitokinlere bağlı artmış oksidatif stres ve endotelial fonksiyon bozukluğu ile HFpEF arasındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Akut kalp yetmezliğinin yüksek ölüm riski ile bağlantısı iyi bilinen bir gerçektir (105). HFpEF hastalarında mortalite genellikle kardiyovasküler olmayan sebeplerden kaynaklanmaktadır (74). Ama ne yazık ki HFpEF yüksek ölüm riskine sahip olmasına rağmen tedavisi konusunda şimdiye kadar yayınlanmış olan kılavuzlarda konjesyonu çözen diüretik tedavisi ve altta yatan sebebin düzeltilmesi dışında tedavi seçeneği henüz net olarak gösterilememiştir. Bu da bu hastalar üzerinde yoğunlaşan çalışmalar yapmanın önemli bir gerekçesini oluşturmaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada HS seyrinde gelişen akut HFpEF hastalarında, hipervolemiyi göstermek ve tedavi takibinde izlenmek üzere artmış NT-proBNP ve KTO değerlerinin kullanılabilmesini gösterdik. Yapılan izlemlerde başlangıçta hastaların NT-proBNP seviyeleri toplam grupta ortalama 12.07 ± 17.7 ($\times 10^3$) ng/L düzeyinde iken tedavi sonlanımında yaşayan ve ölen grupta değerler sırasıyla 3.3 ± 5.9 ($\times 10^3$) ng/L ve 43.1 ± 35.6 ($\times 10^3$) ng/L olarak bulunmuştur. İzlemlerinde bu hastalara diüretik tedavi ya da HD ile UF yapıldığı görülmüş ve yaşayan hasta grubundan ortalama olarak 11.6 ± 7.4 litre sıvı atılımı sağlanmıştır. Yaşayan grupta volüm durumunun normale yaklaşması ile birlikte NT-proBNP düzeylerinin de düştüğü izlenmiştir. Bu volüm kaybı radyolojik olarak da KTO ölçümleri ile de gösterilmiştir. Yaşayan grupta KTO düzeyleri ortalama % 56.8 ± 7.2 'den % 49.5 ± 5.7 'ye düşerken, ölen grupta ortalama % 54.4 ± 7.8 'den % 58.4 ± 9.4 'ye artış göstermiştir. Yani NT-proBNP düzeyi azaldıkça aynı zamanda aynı hasta grubunda KTO değeri azalmakta ve bu da sağkalımın artmasını göstermektedir. Kalp yetmezliği hastalarında yapılan DIG-PEF çalışmasında KTO artışı bir mortalite belirteci olarak bulunmuştur (106). Çalışmamızda NT-proBNP değerlerinin seyrinin izlemde kullanılması ile değerlerin değişimine (artması-azalması) göre mortaliteyi belirleyen prognoz belirteci olarak kullanılabilmesini gösterdik. NT-proBNP düzeyi düştükçe sağkalımın artmakta olduğu, ölen hastalarda ise NT-proBNP düzeyinin arttığı görülmektedir. Akut dekompanze kalp yetmezliği ile tedavi edilen hastaların, hastane içi mortalitesinin hastaneye kabul BNP düzeylerine göre incelendiği ADHERE çalışmasında, BNP düzeylerinin yükseldikçe hastane içi mortalitenin düzeye bağımlı olarak arttığı gösterilmiştir (107). Yüksek

BNP düzeyinin diğer klinik durum ve değişkenlerden bağımsız olarak akut dekompanze kalp yetmezliği hastalarında (HFpEF ya da HFrEF) hastane içi mortalitenin önemli bir belirteci olduğu gösterilmiştir (107). Yine bir çalışmada akut dekompanze kalp yetmezliği hastalarında NT-proBNP başlangıç (hastaneye yatışında bakılan) değerlerinin kardiyak sebepli olan veya olmayan mortaliteyi tahmin etmek için kullanılabilmesi gösterilmiştir (108). BNP veya NT-proBNP düzeylerinin kronik tedavi ile düşüşünün gösterilmesi kronik kalp yetmezliği hastalarında tedavi takibi ve titrasyonunda yardımcı olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir (109; 110; 111). Fakat akut dekompanze kalp yetmezliği tedavisinde seri natriüretik takip yapılmasının faydası henüz araştırılmaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızda ise takipte NT-proBNP düzeylerinin incelenmesi ile prognoz açısından yorum yapılabilmektedir. Takipte değerlerin azalması artmış sağ kalımla ilişkili bulunmuş ve istatistiksel anlamlı değer elde edilmiştir. Ölen hasta grubunda ise NT-proBNP değerlerinin artış gösterdiği izlenmiştir.

HS'ye bağlı HFpEF hastalarında klinik tabloda ateş, bisitopeni ve hipotansiyon saptanması nedeni ile hastalar septik şok kliniğinde olarak değerlendirilerek tedavilerinde fazla miktarda intravenöz izotonik sıvılar ile hidrasyon uygulanmaktadır. Bu da hastalarda ön yükün artmasına sebep olmakta ve inflamasyon ile etkilenmiş olan kardiyak fonksiyonların daha da kötüleşmesine neden olmaktadır. Yaptığımız inceleme sonucunda ölen hasta grubunda izlemde daha fazla miktarda sıvı uzaklaştırma yapıldığı görülmektedir. Ayrıca çalışma popülasyonumuzda ölenlerin tanı anındaki kan basıncı ölçümünün (SKB ve DKB) daha düşük, sağ kalan grubun ise daha yüksek olduğunu gösterdik. Bu hastaların izleminde kan basıncı düzeylerinde artış sağlandıkça sağkalımın yüksek olduğu görülmektedir. Bu da muhtemelen, anti-inflamatuar tedavi ve etkili sıvı atılımı sağlama stratejileri ile rahatlatılmış olan miyokard fonksiyonlarının ve ön yükün iyi kontrolü ile mümkün olmuştur. Bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır bu da büyük ihtimalle hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. HFpEF hastalarının incelendiği JASPER çalışmasında da benzer özellikle bir sonuç olarak hastaların yatışı sırasında ölçülen sistolik kan basıncı düşüklüğü ile mortalite arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (112).

Kendi başına geliştiği takdirde bile yüksek mortalite riski olan HS'nin, seyri sırasında HFpEF gelişiminin mortalite riskini daha da artıracığı kesindir. Çalışmamızda HS'ye bağlı artmış sistemik inflamasyonun, diyastolik disfonksiyonla bilinen HFpEF ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda sadece HS tedavisi olarak anti-inflamatuar tedavi uygulamak, erken dönemde düşünülüp uygulansa bile, hastaların tedavisi ve sağkalımında yeterli olmayabilir. Akut inflamasyonla ilişkili HFpEF hastalarında hipervolemi tedavisi için diüretik veya HD gerekliliği açısından yakın volüm takibi yapılması gerekmektedir. Bu hasta grubunda inflamasyon ve hipervoleminin olabildiğince erken, etkili ve hızlı kontrolünün hasta

sağkalımını artıracığı şüphesiz bir gerçeği göstermektedir. Bizim çalışmamızda klasik kalp yetmezliği tedavileri ile prognoza katkı yapılamayan HFpEF hastalarında antiinflamatuvar etkin tedavinin önemi gösterilmiştir. Hipervolemi ile birlikte inflamasyonun etkin kontrolünün sağlanması bu hasta grubunda sağkalımı artıracaktır. HFpEF patofiyolojisinde yeni gelişen modele göre proinflamatuvar durumların fizyopatolojiye yol açması nedeni ile son dönemde prognozu belirleyebilecek olan yeni belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (80).

Son zamanlarda, rutin tam kan sayımı kaynaklı bazı hazır parametreler (NLO, MLO, MPV vb.), potansiyel prognostik biyobelirteçler olarak araştırılmaktadır. Yalnız klinik faydası ile ilgili fikir birliğine henüz varılamamıştır (113; 114; 115). Bir çalışmada sepsis veya septik şok hastalarında MPV değerlerinde hastaneye yatıştan ilk 72 saatlik süre içinde olan yükselme mortalitenin bağımsız belirleyicisi olarak gösterilmiştir (116). Bunun aksine büyük bir retrospektif çalışmada septik şok hastalarında 1. Gün bakılan MPV değerleri arasında ölen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (117). Yine farklı bir çalışmada MPV'nin sepsisin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiş ve tanı aracı olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (118). NLO ile mortalite arasındaki ilişki, Saliccioli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada incelenmiş ve kritik hastalarda NLO ile mortalite arasında bağlantı bulmuşlardır (119). Sepsisi olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek bazal NLO değeri olduğunu göstermişlerdir ve ek olarak sepsisi olmayan fakat ölen hastalarda da NLO ile güçlü bir ilişki bulmuşlardır (119). NLO değerinin zamanla değişiminin incelendiği bir çalışmada septik şok olan hastalarda 1. gün ve 5. gün bakılan NLO değerlerinin ölen ve sağ kalan grupta istatistiksel anlamlı farklılık içerdiği ayrıca 1. günden 5. güne olan değerlerin değişimi de istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermekteydi (120). Literatürde MLO ile ilgili yapılan çalışmalar genelde malignite ilişkili çalışmalar olarak yer almaktadır (121). İnflamasyonla ilgili olarak bir enfeksiyon hastalıkları çalışmasında MLO değerinin bakteriyolojik olarak kanıtlanmış olan enfeksiyon hastalıklarında kanıt gösterilmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (122). Ferritin yüksekliği ile inflamasyon arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (123).

Çalışmamızda artmış inflamasyonla ilişkili olan laboratuvar parametrelerinin, zamanla değişiminin izlemine, hastaların mortalitesi ile yakın ilişkili olduğunu gösterdik. Bu gösterdiğimiz prognoz belirteçlerinin bazıları zaten alışlagelmiş olan CRP, albümin, ferritin seviyeleri, lenfosit ve trombosit sayımlarından oluşmaktadır. Çalışmamızda ayrıca alışlagelmişin dışında MPV, NT-proBNP düzeyleri ve NLO, KTO değerleri de mortalite tesbitinde kullanılan prognoz belirteci olarak gösterilmiştir. Bunların prognoz belirteci olan geleneksel parametreler olan CRP, trombosit sayısı gibi parametreler ile olan doğrusal

ilişkileri korelasyon analizleri ile kıyaslanmış ve aralarında ilişkiler saptanmıştır. Hatta bu yeni belirteçlerin düzeylerinin izlenmesinin, birbirleriyle kendi aralarında da anlamlı derecede ilişkili olduğu bağlantısı kurulmuştur (Tablo 33-37). Çalışmamızda MPV değeri hem tanı anında hem de çıkışta istatistiksel anlamlı olarak yaşayan ve ölen grupta farklı bulunmuştur. Ayrıca zaman içindeki değişiminin de her iki grupta farklı olduğu ve prognoz belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Aynı şekilde zaman içinde değişimlerinin izlenmesi, NLO, KTO değerleri ve NT-proBNP düzeyleri içinde kullanılabileceği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu yeni parametrelerin kullanımı kolay ve basittir. Hasta takibinde rutin kullanılan değerlerden hesaplanması veya bulunması ise maliyeti artırmayan prognoz göstergesi olmalarına dikkati çekmektedir.

İnflamasyon durumunda trombosit sayısı artmaktadır ve trombosit sayısı pozitif bir akut faz yanıtı göstergesi olarak bilinmektedir. Hemofagositoz durumunda ise trombositlerin tüketilmesine bağlı olarak trombosit sayıları azalmış olarak görülmektedir. Hastalık durumunda negatif gösterge olarak dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda tedavi ile kontrol altına alınan hemofagositoz ile birlikte trombosit sayısının artışı izlenmektedir. Trombosit sayısının artışı hasta sağkalımında artışı, tam tersine azalması ise ölüme yakınlığı göstermiştir. Yapılan korelasyon analizinde diğer inflamasyonda bakılan prognoz belirteçleri ile aralarında doğrusal bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda lenfosit sayısı ile iyilik hali veya mortalite arasındaki ilişkiyi gösterdik. Lenfosit sayısının izlemde azalması hasta sonuçlanmasına mortalitede artışı olarak yansımıştır. Literatürde de inflamasyon ile seyreden hastalıklarda lenfosit sayısı veya oranı ile mortalite arasında çalışmamıza benzer şekilde sonuçlar vardır. Lenfosit sayısının oranı ile yapılan bir çalışmada düşük lenfosit oranı saptanması hemodiyaliz hastalarında hastaneye yatışın ve mortalitenin bir göstergesi olarak bulunmuştur (124).

Hastanede yatış sırasındaki CRP değerindeki değişimin mortalite belirteci olduğunu ve ayrıca NT-proBNP, KTO, NLO ve lenfosit değerlerindeki değişikliklerle istatistiksel anlamlı olarak, ilişkili olduğunu bulduk. CRP düzeyleri ve mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen HFpEF hastalarında yapılan bir çalışmada yüksek sensitif CRP (hsCRP) düzeyinin azalması ile mortalitede olan düşüş gösterilmiştir (125). Aynı çalışmada hsCRP düzeyi ile HFpEF hastalarında prognoz ilişkisi bulunamamıştır (125). Bu da inflamasyonun HFpEF patofiyolojisinde olan etkinliğini gösterebilecek bir durum olabilir.

Hastalara verilen tedavileri de geriye dönük hasta dosyası taramasından elde ettik. Toplam 39 hastanın hepsine 1 mg/kg/gün dozundan olacak şekilde 2 gün IVIG tedavisi, pulse glikokortikoid tedavisi 10-15 mg/kg/gün dozunda 3 gün ve sonrasında doz azaltılması yapılarak 2-5 mg/kg/gün olacak şekilde uygulanmış olduğunu gördük. 14 hastada, erken

dönemde ek olarak CsA tedavisi (HLH-2004 tedavi rehberinde de erken dönemde başlanması bildirilmiştir (43)) başlanmıştı. Romatolojik hastalığı olan vakalarda başlangıç rejiminde siklofosfamid tedavisi uygulandığı görüldü. Akut akciğer ödemi kliniğinde izlenen 6 hastaya immünsüpresyon, diüretik tedavisi ve plazmaferez kombinasyonunun uygulandığı görüldü. Bu 6 hastanın izlemde kısa sürede klinik ve laboratuvar yanıt alınarak taburcu edildiği izlendi. Plazmaferez, sitokin fırtınası ve aşırı artmış inflamasyon varlığında hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneği olarak akılda tutulması gereken acil bir tedavi yöntemidir. Literatürde plazmaferez tedavisi ile sitokin seviyelerinde hızlıca azalma sağlanmasının yanında, sitokin seviyelerinin azalması nedeniyle glikokortikoidlerin de daha iyi etki ettiği söylenmiştir ve plazmaferez tedavisi ile başarılı sonuç alınan vaka takdimleri sunulmuştur (126; 127).

HS ve sepsis aşırı inflamatuvar yanıtı dayalı hemen hemen aynı fizyopatolojik süreci kullanarak geliştikleri için sıklıkla ayrımı yapılamamaktadır. İnflamasyon nedeni ile yoğun bir savaş veren organizmada bir de HFpEF geliştiğinde bu daha da fazla yıkıma sebep olmaktadır. Bu hastaların sepsisten ayrımı tedavi yönetimi açısından çok önem arz etmektedir. Sepsis tedavisinde yoğun antibiyotik tedavi ve intravenöz volüm replasman tedavisi gerekli iken, HFpEF ile komplike olan HS hastalarında acilen immünaktivasyonun durdurulması için immünsupresif tedaviye ve venöz konjesyon ya da hipervoleminin düzeltilmesi amaçlı etkin diüretik veya ultrafiltrasyon tedavisine olabildiğince erken başlanması gerekmektedir. Bu gibi hastalarda hızlı bir değerlendirme yapılması, gerekliliğinde ferritin, fibrinojen görülüp kemik iliği aspirasyon ve biyopsilerinin yapılması hızlı tanı açısından çok önemlidir. Çalışmamızda da göstermiş olduğumuz gibi, ilk semptom ortaya çıktıktan tedavi başlamasına kadar geçen süre ne kadar kısa ise hasta sağ kalımı dramatik şekilde iyileşmektedir. Tedavinin başlatılabilmesinde klinik şüphe en önemli basamağı oluşturmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakılacak olursak geriye dönük bir çalışma olduğu için taraf tutma riski sıfır olarak kabul edilemez, tek merkezli olması da bir diğer kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Verilerin toplanmasından sonra alanında uzman dört akademisyen tarafınca ayrı ayrı incelenmesi sonucuyla elde edilen verilerin hesaplanması ile kişisel taraf tutmaların önüne geçilmeye çalışılmıştır. Hasta sayısının az olması da bir desavantaj olarak görülse de HS zaten çok sık rastlanılan bir klinik durum değildir. Bunun yanında hastalarda eşlik eden HFpEF olması da hasta sayısının az olmasına sebebiyet vermektedir.

Biz bu çalışma ile HS seyri sırasında akut HFpEF gelişiminde, hasta takibinde prognozu öngörebilecek belirteçleri saptamanın çok önemli bir çalışma olduğuna inanıyoruz. Çalışmamızda bazı belirteçlerin hasta sağkalımında, erken uyarıcı olarak, ucuz, basit ve ek maliyet getirecek inceleme yapılmasına gerek duyulmadan saptanmasının çok önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

HS ve birlikte olan HFpEF varlığı, aşırı artmış inflamasyonun meydana getirdiği en ölümcül tablolardan biridir. Hastalar sadece tedavisiz kalmakla değil tedavide gecikme olduğunda bile hızlıca kaybedilmektedir. Tanı elde edilip tedavi edilen bu hasta grubunda, tanı ve izlem sırasında bakılan bazı klinik ve laboratuvar parametreler ile prognozu önceden belirlemeyi bunun sayesinde de takip ya da tedavi şemalarının yeniden değerlendirilerek hasta yönetiminde başarıyı artırabilmek için bu çalışmayı yapmayı amaçladık.

Ocak 2013- Eylül 2018 arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastaların geriye dönük dosya taramasından hemofagositik sendrom tanısı alan hastalar üzerinden yapılan değerlendirilmeler sonucunda eşlik eden HFpEF saptanan hastalar tespit edilmiştir. Bu hastaların dosyaları üzerinden klinik durumları, laboratuvar verileri, tedavileri ve buna bağlı mortalite ve morbiditelerinin tek merkezli olarak geriye dönük incelenmesi yapılmıştır.

Hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri öncelikle hızlı tanı ve gecikmeden tedaviye başlanması olarak elde edilmiştir.

Yapılan analizler sonucunda hastalık sonlanımında bakılan lenfosit sayısı, trombosit sayısı, LDH, KTO, CRP, albümin, ferritin, NT-proBNP seviyeleri ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Lenfosit sayısında düşüklük, diğerlerinin düzeyinde ise yükseklik saptanması bize mortalitenin yüksek olacağını göstermiştir. Bunların düzeyleri mortalite prediktörü olarak bize yol gösterici olmaktadır.

Hastalarda hastanede kaldıkları süre içerisinde bakılan tanı ve çıkış anındaki değerlerin değişimi Δ olarak belirtilmiştir. Bu veriler üzerinde yapılan tek değişkenli analizde Δ KTO, Δ NT-proBNP, Δ lenfosit, Δ NLR, Δ MPV, Δ trombosit, Δ CRP, Δ albumin, Δ ferritin sonuçları istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanarak mortalite belirleyicileri olarak tespit edilmiştir. Yani zaman içerisinde bu değerlerdeki değişimlerin izlenmesi ile elde edilen veriler ışığında hastalığın prognozu hakkında yorum yapılabilmektedir. Korrelasyon analizleri ile aralarındaki ilişki kanıtlanmıştır. Bunlar arasında Δ KTO, Δ NT-proBNP, Δ NLR, Δ MPV geleneksel olarak bakılan (trombosit, CRP, albumin, ferritin, vb.) parametrelerin yanında yeni bakılabilecek ve prognoz tayini yapabilecek olan değişkenler olarak dikkati çekmiştir.

Alışlagelmiş olmayan takip parametrelerimizin kullanımıyla, mortalitesi yüksek HFpEF ile komplike olan HS hastalarında, prognozun ve sağ kalımın daha iyi olacağını düşünmekteyiz. Kolayca elde edilebilecek, rutin bakılan tetkiklerden hesaplanabilecek ve ek

maliyet getirmeyecek bu parametrelerin hasta takibi sırasında hekimlere erken bir uyarıcı olabileceğini düşünürüz.

Son zamanlarda patofizyolojisinde inflamasyonun yer aldığına dair çalışmaların arttığı HFpEF hastalarında etkili bir immüsupresif tedavi ve doğru volüm kontrolü ile iyi sağ kalım oranları elde edilebileceğini çalışmamızda gösterdik.

Bu çalışma, literatürde, iki hasta grubunun aynı anda ilk defa incelendiği çalışmadır. Daha fazla klinik ve laboratuvar veri ile daha çok hasta sayısı içeren gruplarda prospektif çalışmaların yapılması ile HS ve HFpEF hasta gruplarının erkenden tanınıp mortalite oranlarının azaltılabileceğine inanıyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. Michot JM, Hié M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Bloch-Queyrat C, Hermine O. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Rev Med Interne*. 2013 Feb;34(2):85-93.
2. Harper AR, Patel HC, Lyon AR. Heart failure with preserved ejection fraction *Clin Med (Lond)*. 2018 Apr 1;18 (Suppl 2): s24-s29. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s24.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XHT, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998–1005.
5. van Empel V, Brunner-La Rocca HP. Inflammation in HFpEF: Key or circumstantial? *Int J Cardiol*. 2015; 189:259-63.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer PEur *J Heart Fail*. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.
7. Scott RB, Robb-Smith AH. Histiocytic medullary reticulocytosis. *Lancet* 1939; 2: 194–98.
8. Farquhar, J.W. and A.E. Claireaux, Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*, 1952. 27(136): p. 519-25.
9. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology*. 2015; 2015(1):177-182.
10. Larroche C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2012; 79:356.
11. Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child*. 2011;96:688–693.
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383:1503.
13. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:428.
14. Ferreri AJ, Dognini GP, Campo E, et al. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica* 2007; 92:486.
15. Horne A, Ramme KG, Rudd E, et al. Characterization of PRF1, STX11 and UNC13D genotype-phenotype correlations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008; 143:75.
16. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:S82.
17. Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89:4100.
18. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140:805.
19. Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest* 2011; 121:2264.

20. Dalal BI, Vakil AP, Khare NS, et al. Abnormalities of the lymphocyte subsets and their immunophenotype, and their prognostic significance in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol* 2015; 94:1111.
21. Cre'put C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1177-1187.
22. Tang Y, Xu X, Song H, et al. Early diagnostic and prognostic significance of a specific Th1/Th2 cytokine pattern in children with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 2008; 143:84.
23. Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood* 2005; 106:3483.
24. Göransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001; 68:590.
25. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003; 115:461.
26. Rudd E, Göransdotter Ericson K, Zheng C, et al. Spectrum and clinical implications of syntaxin 11 gene mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies. *J Med Genet* 2006;43:e14.
27. Côte M, Ménager MM, Burgess A, et al. Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. *J Clin Invest* 2009; 119:3765.
28. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=hlh&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
29. Clementi R, Emmi L, Maccario R, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood* 2002; 100:2266.
30. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130:2728.
31. Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Pediatr Neurol* 2014; 50:233.
32. Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, et al. Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 2009; 155:235.
33. Stapp J, Wilkerson S, Stewart D, et al. Fulminant neonatal liver failure in siblings: probable congenital hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9:239.
34. Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood* 2010; 116:1574.
35. Wu JR, Yuan LX, Ma ZG, et al. GDF15-mediated upregulation of ferroportin plays a key role in the development of hyperferritinemia in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:940.
36. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:1227.
37. Lehmborg K, McClain KL, Janka GE, Allen CE. Determination of an appropriate cut-off value for ferritin in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:2101.
38. Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118:4577.
39. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:306.

40. Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008; 140:327.
41. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997; 130:358.
42. Henter JI, Elinder G, Ost A, the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18:29–33.
43. Henter JI, Horne A, Aricò M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124.
44. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118:4041.
45. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; :127.
46. Rivière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 2014; 127:1118.
47. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:2613.
48. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F90229&topicKey=HEME%2F8384&search=hemophagocytic%20lymphohistiocytosis%20treatment&source=outline_link&selectedTitle=1~150.
49. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100:2367.
50. Horne A, et al., Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*, 2005. 129(5): p. 622-30.
51. Ouachée-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117:e743.
52. Emmenegger U, Spaeth PJ, Neftel KA. Intravenous immunoglobulin for hemophagocytic lymphohistiocytosis? *J Clin Oncol* 2002; 20: 599–601.
53. Nordal E, Rygg M, Fasth A. Clinical features of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2015 6th Edition. Ed Hochberg MC. Chapter 101;833-44.
54. Takahashi N, Naniwa T, Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 72–75.
55. Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, et al. Success with infliximab treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2006; 81: 59–61.
56. Bosman G, Langemeijer SM, Hebeda KM, Raemaekers JM, Pickkers P, van der Velden WJ. The role of rituximab in a case of EBV-related lymphoproliferative disease presenting with haemophagocytosis. *Neth J Med* 2009; 67: 364-65.
57. Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, Teachey DT. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 569–73.
58. Nakakura H, Ashida A, Matsumura H, et al. A case report of successful treatment with plasma exchange for hemophagocytic syndrome associated with severe systemic juvenile idiopathic arthritis in an infant girl. *Ther Apher Dial* 2009;13:71–6. .
59. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; 140:221.
60. Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:154.

61. Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol* 2015; 168:63.
62. Tamamyian GN, Kantarjian HM, Ning J, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes. *Cancer* 2016; 122:2857.
63. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539-50
64. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res* 2014; 115:79.
65. Redfield M. Heart Failure with Normal Ejection Fraction. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eighth Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008:641-664.
66. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, et al. Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2017; 135:224.
67. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312:277.
68. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. *The Cardiovascular Health Study. Ann Intern Med* 2002; 137:631.
69. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:217.
70. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol* 2011; 26:562.
71. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:76.
72. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:541.
73. Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2017.
74. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19):1868-1877.
75. Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113:1966.
76. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005; 111:879-86.
77. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3:588.
78. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:507.
79. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *European Heart Journal* 2011; 32: 670-679.
80. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:263.

81. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2010.
82. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1498.
83. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 33, 1787-1847. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>.
84. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2012; 110:870.
85. Nagueh SF., Appleton CP., Gillebert TC, et al: Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal Of the American Society of Echocardiography* 2009; 22: 2; 107-133.
86. Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J* 1987; 114:836.
87. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1753.
88. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014; 7:935.
89. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278:212.
90. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 2008; 118:2259.
91. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383.
92. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39:26.
93. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 36.
94. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369:2079.
95. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456.
96. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251.
97. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355:260.
98. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33:1750.

99. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000; 86:863.
100. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113:671.
101. Persson H, Lonn E, Edner M, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:687.
102. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015;28:1-39. e14.
103. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:484.
104. Schram AM, Comstock P, Campo M, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years. *Br J Haematol* 2016; 172:412.
105. Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail.* 2013 Jun;15(6):604-13. .
106. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
107. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1943.
108. Waldo SW, Beede J, Isakson S, et al. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1874.
109. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126.
110. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106:2454.
111. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1733.
112. Nagai T1,2,3, Yoshikawa T4, Saito Y5, Takeishi Y6, Yamamoto K7, Ogawa H1, Anzai T1,3; JASPER Investigators. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Japanese Patients Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction -A Report From the Japanese Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction (JASPER) Registry. *Circ J.* 2018 Mar 23. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0073.
113. Liu X., Shen Y., Wang H., Ge Q., Fei A., Pan S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators of Inflammation.* 2016;2016:8. doi: 10.1155/2016/8191254.8191254.
114. Naess A., Nilssen S. S., Mo R., Eide G. E., Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection.* 2017;45(3):299–307. doi: 10.1007/s15010-016-0972-1.
115. Oh G. H., Chung S. P., Park Y. S., et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock.* 2017;47(3):323–330. doi: 10.1097/SHK.0000000000000718. .
116. Kim C. H., Kim S. J., Lee M. J., et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One.* 2015;10(3, article e0119437) doi: 10.1371/journal.pone.0119437.

117. Sadaka F., Donnelly P. L., Griffin M. T., O'Brien J., Lakshmanan R. Mean platelet volume is not a useful predictor of mortality in septic shock. *Journal of Blood Disorders & Transfusion*. 2014;5(2) doi: 10.4172/2155-9864.1000194. .
118. Guclu E., Durmaz Y., Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *African Health Sciences*. 2013;13(2):333–338. doi: 10.4314/ahs.v13i2.19.
119. Saliccioli J. D., Marshall D. C., Pimentel M., et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Critical Care*. 2015;19(1):p. 13. doi: 10.1186/s13054-014-0731-6.
120. Riché F., Gayat E., Barthélémy R., le Dorze M., Matéo J., Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*. 2015;19(1):p. 439. doi: 10.1186/s13054-015-1144-x. .
121. Xiang J., Zhou L., Li X., et al. Preoperative monocyte-to-lymphocyte ratio in peripheral blood predicts stages, metastasis, and histological grades in patients with ovarian cancer. *Translational Oncology*. 2017;10(1):33–39. doi: 10.1016/j.tranon.2016.10.00.
122. Naess A., Nilssen S. S., Mo R., Eide G. E., Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*. 2017;45(3):299–307. doi: 10.1007/s15010-016-0972-1.
123. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017 Nov 1;29(9):401-409. .
124. Kuwae N, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. A low lymphocyte percentage is a predictor of mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2005 Jan;63(1):22-34.
125. Lourenço P, Pereira J, Ribeiro A, Ferreira-Coimbra J, Barroso I, Guimarães JT, Leite-Moreira A, Bettencourt P. C-reactive protein decrease associates with mortality reduction only in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Med . s.l. : (Hagerstown)*. 2018 Nov 6. doi: 10.2459/JCM.0000000000000726. .
126. 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;2:300–4.
127. Song KS, Sung HJ. Effect of plasma exchange on the circulating IL-6 levels in a patient with fatal hemophagocytic syndrome associated with bile ductopenia. *Ther Apher Dial* 2006;10:87–9.